

Hvilken rolle har det endogene opioidsystemet i forhold til vår opplevelse av og motivasjon for belønning?

[En metodeutviklingsstudie]

Ingunn Elisabeth Olsen



Hovedoppgave ved Psykologisk Institutt

UNIVERSITETET I OSLO

13.12.2011

Sammendrag

Denne hovedoppgaven har vært første del i en større planlagt studie som skal undersøke det endogene opioidsystemets rolle i forhold til opplevelse av og motivasjon for belønning i mennesker. Dette skal man gjøre ved å gi til friske frivillige forsøkspersoner en opioidagonist, en opioidantagonist og en placebo for deretter å måle effekter på subjektivt velbehag og motivasjon. Målet med denne hovedoppgaven har vært todelt. Det ene målet har vært å utvikle det testbatteriet som skal brukes i hovedstudien for å kunne måle subjektivt velbehag, liking, og motivasjon, wanting. Testbatteriet som ble utviklet besto av et utvalg av belønningsoppgaver. Tre sansemodaliteter som alle har vist seg å være viktige for vår opplevelse av velbehag og motivasjon, nemlig smak, berøring og syn (Berridge & Kringelbach, 2008; Leggio et al., 2010) var inkludert i testbatteriet. For hver av sansemodalitetene ble to separate oppgavetyper utviklet, en som skulle teste den hedoniske kvaliteten og en som skulle testet den motivasjonsdrevne delen. Etter at testoppgavene var utviklet, ble de testet i en pilotundersøkelse. Resultatene fra pilotundersøkelsen viste at oppgavene i dette testbatteriet stort sett var robuste mot overføringseffekter. Den andre delen av hovedoppgaven har vært å finne frem til hvilke farmakologiske agens som vil være best egnet i den planlagte hovedstudien. Videre å lage en plan for administrasjon og dosering av disse legemidlene. Basert på vurdering av sikkerhet og farmakokinetiske egenskaper ble Morfin®, Nycomed Pharma, og naltrekson valgt. Legemidlene skal administreres peroralt da dette er en ikke-invasiv metode. Morfin®, Nycomed Pharma vil bli gitt i en dose på 10 mg, mens naltrekson vil bli gitt i en dose på 50 mg. Dette er langt lavere dosere av morfin enn det som er gitt i andre studier (Becerra, Harter, Gonzalez, & Borsook, 2006; Comer, et al., 2010; Walker & Zacny, 1998; Zacny & Lichtor, 2008). Naltrekson er et lite toksisk legemiddel (Bachs & Waal, 2002). Hvite pastiller, Cool mint®, ble valgt som placebo. Eksklusjonskriterier ble utarbeidet med tanke på tilstander som er kontraindiserte ved bruk av Morfin®, Nycomed Pharma, eller naltrekson. Det ble utarbeidet målekjema og skalaer som skal brukes til å monitorere subjektive og somatiske effekter både under og etter deltagelse i eksperimentet.

Forord

Læring er.....

Læring er å finne noe og kunne bruke det.

Læring er å forstå, for det som ikke blir forstått kan heller ikke brukes.

Læring er ikke å samle i lader, klebe i album, gjemme i skuffer.

Læring er å smake, å blande, å bite, å lytte, å lukte, å male, å knuse og å bryte i stykker.

Læring er ikke å kunne grammatikken, men å bruke språket.

Læring er ikke å spekulere på hva månen er laget av, men å reise dit.

Læring er ikke å fantasere om fjerne land, men å bygge en båt og kryss havet.

Paul Moxnes

Seks år ved Psykologisk Institutt er nå over.

Det har vært spennende år, travle år og år som har fylt meg med lærdom

Jeg vil med dette få takke mine to veiledere som har vist vei gjennom forskningens topper og daler. Takk Siri for din entusiasme for faget og at jeg fikk være en del et spennende prosjekt. Olga – thanks for your patients and helpfulness in times when a friend was needed.

Hanne Kristin – tusen takk for at din støtte, i dette prosjektet, og i livet. Det er godt å ha en søster som deg!

Og til slutt, takk til deg min kjære Håkan!

Ingunn, 12.12.2011.

Innholdsfortegnelse

Introduksjon.....	5
Teoretisk bakgrunn.....	5
Hovedformålet med denne hovedoppgaven.....	10
Hvordan påvirke opioidsystemet farmakologisk?.....	12
Morfin.....	13
Naltrekson.....	14
Prosedyrer for administrering og sikkerhetshensyn.....	15
Metodeutvikling - hvordan teste det endogene opioidsystemet?.....	18
Valg av deltagere, design og metoder.....	18
Visuell informasjon.....	20
Børsting.....	23
Smak.....	25
Metode og resultater.....	29
Deltagere.....	29
Generelle prosedyrer.....	29
Visuell informasjon.....	30
Børsting.....	38
Smak.....	41
Diskusjon.....	47
Referanseliste.....	57
Appendiks.....	64

Introduksjon

Teoretisk bakgrunn for prosjektet

Forskjellige teorier om belønning

Hvilke deler av hjernen er involvert for at vi skal kunne oppleve velbehag og motivasjon? Et annet spørsmål innen nyere nevrobiologisk forskning er om det som gir oss velbehag alltid er koblet sammen med motivasjon. Intuitivt virker det logisk at det vi liker og som fyller oss med gode følelser, også er det vi ønsker. Ser vi rundt oss kan vi lure på om det alltid er slik. Vi kan se barn som kjemper iherdig for å få herredømme over en leke som slett ikke er den de liker best, eller kollegaer som jobber hardt for å bli den beste uten at det ser ut til å gi dem så mye glede.

Det finnes teori og empiri som støtter begge de ovennevnte betraktningene. I flere årtier var den rådende teori at belønningssystemet var styrt av dopaminavhengige prosesser (Salamone, 2007). Wise (2006) viser til at dopamin er essensielt både for forsterkning/liking og motivasjon for belønning. I følge ham vil motivasjon for en stimulus, for eksempel en bit sjokoladen, skyldes den rollen dopamin hadde ved tidligere eksponeringer for denne type sjokolade. Det er det tidligere velbehaget (liking) sjokoladen ga, en dopaminavhengig respons, som etablerer et videre ønske om mer av denne sjokoladen (wanting). Hjerneavbildningsstudier indikerer støtte til dopaminhypotesen ved at man har funnet at subjektiv vurdering av hvor godt mat smaker ofte korrelerer med dopaminreseptoraktivering i ventral striatum (Small, Jones-Gotman, & Dagher, 2003). Videre har hjerneavbildningsstudier indikert at visse overvektige og stoffmisbrukere har lavere nivåer av dopamin D2-reseptorer i striatum (Wang et al., 2001; Wang, Volkow, Thanos, & Fowler, 2004; Stice, Yokum, Blum, & Bohon, 2010). Stice et al. (2010) mener at disse funnene støtter teorien om dopamins viktige rolle ved at for lave reseptornivåer av dopamin i hjernens striatum kan føre til mindre nytelse og dette igjen resulterer i en motivasjon til å overspise for å kompensere for denne manglende nytelse.

Denne modellen har vansker med å forklare funn som tyder på at overvektige som har gått kraftig ned i vekt har fått oppregulert sine dopaminreseptornivåer til et normalt nivå igjen (Steele et al., 2009). Kan det være at overvektige har redusert dopamin som følge av overvekten, ikke overvekt som følge av dopaminreseptormangel? Det finnes også en rekke

dyrestudier hvor dopaminaktivering eller -suppresjon ikke har vist noen effekt på velbehagsopplevelsen av søt smak (Berridge & Kringelbach, 2008; Barbano & Cador, 2007). Dette kan vanskelig forklares ut fra dopaminhypotesen.

En annen, nyere nevropsykologisk teori som begynner å få bred empirisk støtte tyder imidlertid på at det ikke alltid er så tette bånd mellom følelser og motivasjon. Disse funnene tyder på at følelser og motivasjon er kvalitativt forskjellige konstrukter og at de under visse betingelser kan opptre som separate enheter (Barbano & Cador, 2007; Berridge, 2000; Berridge & Kringelbach, 2008; Dai, Brendl, & Ariely, 2010; Finlayson, King, & Blundell, 2007a ; Peciña, 2008). Studier, først og fremst i dyr, har vist at individer kan ende opp med å ha to forskjellige preferanser på samme tid, en emosjonell/hedonisk og en motivasjonsdrevet (Berridge & Kringelbach, 2008). Den emosjonelle delen gir opphav til velbehagsfølelser i forhold til belønning, heretter kalt liking. I følge Berridge & Kringelback (2008) finnes de to nivåer av liking; ”kjerneliking” som er reaksjoner som ikke nødvendigvis er bevisste prosesser, samt opplevelser av velbehag som vi er oss bevisst. Studier har vist at liking ikke kun er en sanseopplevelse eller en kognitiv komponent, men en aktiv hjerneprosess generert via distinkte hjerneområder (Kringelbach & Berridge, 2010). Forsøk så langt er primært utført i dyr og der finner man at liking hovedsakelig understøttes av opioidsystemet (Berridge, 2000; Berridge & Kringelback, 2008; Peciña, 2008). Den andre komponenten, ønsket eller motivasjonen om belønning, heretter kalt wanting har også en ubevisst og en bevisst del i følge Berridge & Kringelback (2008). Den bevisste motivasjonen det her er snakk om skiller seg noe fra en rent kognitiv, målrettet motivasjon ved at den trolig er med subkortikalt styrt (Kringelbach & Berridge, 2010). Både den bevisste og den ubevisste motivasjonen er i særlig grad dopaminavhengig, selv om andre neurotransmittorer også er involvert (Berridge & Kringelbach, 2008; Kringelbach & Berridge, 2010; Peciña, 2008).

Oppsummert: Det finnes flere teorier om hvilke deler av hjernen som er involvert i vår opplevelse av belønning. Én har hovedfokus på dopamin, og i følge denne teorien er det dopaminerge systemet det mest sentrale for opplevelse av og motivasjon for belønning. Den teorien som kommer til å bli vektlagt i denne hovedoppgaven indikerer derimot at både opioidsystemet og dopaminsystemet er viktige for at vi skal kunne oppleve velbehag og motivasjon. I følge denne teorien er opplevelse av (liking) og motivasjon for (wanting) belønning to forskjellige evalueringsprosesser. Under normale omstendigheter vil disse prosessene være sammenfallende, men under visse psykologiske og nevrobiologiske omstendigheter vil de kunne skille lag.

Nevroanatomiske områder involvert i belønningssystemet

Med dagens viten ut fra dyrestudier ser det ut til at små kubikkmillimeter store områder i nucleus accumbens og ventral pallidum er involvert i likingreaksjoner, mens det mesolimbiske dopaminsystem, amygdala og større deler av nucleus accumbens er involvert i wantingresponser (Berridge & Kringelbach, 2008; Kringelbach & Berridge, 2010; Peciña, 2008). Neurokjemiske wanting-mekanismer er mer utbredte både i antall og variasjon enn liking-mekanismene. Alle typer belønning, fra den man kan oppleve ved god berøring, smaken av deilig mat til godt sosialt samvær synes å bygge på hjerneområdene som er beskrevet her (Kringelbach & Berridge, 2010).

Metoder brukt for å studere belønningssystemet

En strategi som er brukt for å finne nevrale generatorer for velbehag er å finne objektive metoder for å måle likingreaksjoner. Ett slikt eksempel er affektiv atferds- og smaksreaktivitetsanalyser (Grill & Norgren, 1978; Steiner, Glaser, Hawilo, & Berridge, 2001). Denne teknikken måler ansiktsrespons til smaksopplevelser. Søt smak utløser ansiktsbevegelser som er karakteristiske for positive følelser og velbehag, mens bitter smak utløser bevegelser som viser ubehag. Disse funnene synes å være homologe mellom gnagere, primater og mennesker. Dette tyder på at den underliggende hjernemekanismen er lik i mennesker og andre dyrearter (Berridge, 2000), noe som gjør det mulig å undersøke basisen for hedonisk opplevelse i dyremodeller. Ved å studere ansiktsresponser i dyr i forhold til intraoral administrering av en søt sukkeroppløsning eller en bitter kininoppløsning samtidig som dyrene fikk mikroinjeksjoner av en μ -opioidagonist, har Peciña & Berridge (2005) identifisert "hedoniske hotspots" i hjernen. I tillegg til at de undersøkte ansiktsresponsene analyserte de også hvor mye av et proteinprodukt, fos, som ble dannet ved injeksjon av μ -opioidagonisten. Fos-produksjonen øker ved opioidstimulering. Dyrestudier har vist at injeksjon av opioider i disse hedoniske "hotspots" har doblet eller tredoblet antall likingreaksjoner til sukkervann (Peciña & Berridge, 2005).

For å studere dopamins rolle i forhold til belønning er en rekke metoder brukt, blant annet å måle atferdsmessige konsekvenser av dopamindoser i dyr relatert til betingede stimuli (Berridge, 2007). Studier har vist at dopaminaktivering eller -undertrykkelse spesifikt har modulert styrken på den betingede stimulus sin evne til å utløse motivasjonsatferd (Wyvell & Berridge, 2001).

Studier i mennesker

Det ser ut til at det er relativt få studier gjort i mennesker med tanke på hvilken rolle det endogene opioidsystemet har i forhold til belønning. Til sammenligning har opioidagonister og –antagonister vært kjent og brukt medisinsk i lang tid, primært innen behandling av smertetilstander eller for å forebygge tilbakefall hos grupper med avhengighetsproblematikk (Bachs & Waal, 2002; Norsk Legemiddelhåndbok for helsepersonell, 2010).

Innen forskning på overvekt og fedme finnes en mengde studier hvor man har studert dissosiasjon av liking og wanting i forhold til forskjellige typer spiseforstyrrelser. Funnene varierer, noen finner at man kan skille disse to komponentene fra hverandre, andre finner at de er sammenvevd (Dai et al., 2010; Finlayson, King, & Blundell, 2007b ; Havermans, 2011a). En annen gruppe av studier har tatt utgangspunkt i dopaminhypotesen og fokusert på dopamins rolle i forhold til overvekt (Stice et al., 2010; Volkow, Wang, Fowler, & Telang, 2008).

Det finnes studier som har sett på visuell persepsjon i forhold til liking og wanting i mennesker (Aharon et al., 2001; Dai et al., 2010; Parsons, Young, Kumari, Stein, & Kringelbach, 2011). I disse studiene har man brukt sosiale visuelle stimuli i form av ansikter. Man ville undersøke om slike stimuli kunne utløse forskjeller i liking, operasjonalisert som velbehagsopplevelse av å se på bildene, sammenlignet med wanting operasjonalisert som ønsket eller motivasjon til å se bildene lengre. Resultatene av de tre studiene viste alle at det ikke var et en til en forhold mellom liking og wanting, de dissosierte.

Det finnes enkeltstudier som har undersøkt opioidsystemets rolle i mennesker slik som et pågående prosjekt av Leknes (Leknes, Berna, Ahmad, Ni, Olausson, & Tracey, 2011). Disse forskerne fant at blokkade av det endogene opioidsystemet ved hjelp av høye doser nalokson i friske frivillige reduserte hedonisk kapasitet sammenlignet med placebo. I en annen studie fant Fantimo, Hosotto og Apfelbaum (1989) at naltrekson gitt til friske frivillige reduserte velbehagsopplevelsen en sukkeroppløsning ga sammenlignet med placebo. I en studie ble opioidantagonisten naltrekson gitt til friske frivillige, og dette førte til både reduserte velbehag og redusert inntak av mat (Yeomans & Gray, 1996). Det finnes også en studie hvor friske frivilligeforsøkspersoner har fått en μ -opioidagonist og dette førte til økt velbehag ved persepsjon av bilder (Gospic, Gunnarsson, Fransson, Ingvar, Lindefors, & Petrovic, 2008)

Diskusjon av teori og forskningsmetode

Wise, (2006) er en av flere forskere som er kritisk til Berridge sin teori, og hevder at dopaminsystemet er viktig både for velbehagsopplevelse og motivasjon for belønning. Andre forskere som Havermans (2011a, 2011b) har kommet med kritiske innvendinger i forhold til det han mener er metodologiske og teoretiske svakheter. Havermans (2011b) har med utgangspunkt i overvektsforskning kommet til at det ikke finnes holdepunkter for å skille mellom liking og wanting når det gjelder menneskelig belønning. Grunnen til dette er at man kan ikke som i dyrestudier kan utføre lesjonsstudier for å teste om liking og wanting er to separate konstrukter. Kan man ikke validere begrepene kan man heller ikke fastslå om de eksisterer, hevder Havermans (2011b). Forfatteren er også kritisk til det teoretiske fundamentet da man ikke har en tilstrekkelig utviklet teori som sier når fenomenene skal inntreffe og når de ikke skal inntreffe, det vil si når wanting og liking skal dissosiere og når de ikke skal det. Dette gjør at man ikke kan validere teorien i følge Havermans (2011b).

Det er empirisk vanskeligere å skille liking og wanting i mennesker ettersom man ikke har mulighet til, som i dyrestudier, å gi mikroinjeksjoner direkte inn i hjernen eller skape kjemiske lesjoner. En indikasjon på at liking og wanting er to psykologiske begreper som virkelig eksisterer er at det nå er gjennomført veldig mange studier både innen overvektsforskning og avhengighetsforskning hvor man med forskjellige måter å operasjonalisere begrepene på fortsatt finner samsvarende resultater (Finlayson & Dalton, 2011). Forfatterne hevder videre at det nå begynner å komme mer og mer kunnskap og studier som indikerer når man vil forvente å finne dissosiasjon mellom liking og wanting. Forskningen innenfor fedme og avhengighet viser at det er komplekst og trolig er både genetikk og miljøfaktorer medbestemmende for når denne dissosiasjonen vil finne sted. I en studie av Davis et al. (2011) fant man at genotypiske forskjeller i regulering av mu-opioidresptorer kan være en av årsakene til at noen er spesielt utsatt for overvekt. Forskning innen avhengighet har funnet holdepunkter for at forskjeller i fenotyper spiller en rolle for hvor godt naltreksonbehandling virker (Leggio et al, 2011).

En god oppsummering kan kanskje være at det trengs teoretisk videreutvikling innen dette feltet, og at det teoretiske fundament må skapes i samvirke med empirisk utprøvning.

Hovedformålet med denne hovedoppgaven

Metodeutvikling

Dyrestudier har indikert at det endogene opioidsystemet er viktig for belønning. I forhold til mennesker er enda svært mye ukjent. Et av målene med denne hovedoppgaven var å utvikle en testmetode for å belyse opioidsystemets rolle i forhold til bevisst opplevelse av og motivasjon for forskjellige typer belønning (liking og wanting).

Farmakologisk manipulering av det endogene opioidsystemet

En annen viktig del av denne hovedoppgaven har vært å utarbeide en plan for farmakologisk manipulering av det endogene opioidsystemet. Hvilke agens vil være best egnet til å bruke i hovedstudien? Hvilken administrasjonsform og dosering skal man velge? Hvilke medisinske hensyn bør man ta i inkludering av forsøkspersoner til en slik studie?

Oppsummert: Målet med denne hovedoppgaven har vært todelt. En del har vært å utvikle et testbatteri for å kunne teste liking og wanting, deretter undersøke om testene egnet seg i et gjentatt målings design, det vil si om de var robuste mot overføringseffekter. En annen del har dreid seg om å utarbeide en plan for hvilke farmakologiske agens som skal brukes i den planlagte hovedstudien og hvilke medisinske hensyn som må tas

Prosjektets relevans

Å skape en rikere forståelse av hvilke hjernesystemer som tar del i prosessene som gjør oss i stand til å oppleve velbehag og belønning kan forhåpentligvis på sikt være med å gi en bedre behandling av de som sliter med anhedoni, en alvorlig konsekvens av affektive lidelser, overvekt og tilstander som stoff- og alkoholavhengighet. Forstyrrelse i belønningssystemet er en sentral hypotese innen avhengighetsforskning (Berridge & Robinson, 2003). Misbruk forstyrrer flere funksjoner som er avhengige av hjernens belønningssystem, blant annet funksjoner som inkluderer prosesser relatert til hedoniske opplevelser og motivasjon (Lubman et al., 2009). Overvekt og overspising er et økende problem i den vestlige verden.

Opioidsystemet er antatt å spille en sentral rolle i prosessering av smaksopplevelse av mat. Opioidagonister som morfin er vist i dyrestudier å øke matinntak selektivt, spesielt med tanke på søt og fet mat (Evans & Vaccarino, 1990). Opioidantagonister som nalokson og naltrekson er funnet å redusere matinntak, igjen med størst effekt på smaksrik søt og fet mat (Barbano & Cador, 2006 ; Taha et al., 2006). Anhedoni involverer redusert sensitivitet til både sosial og ikke-sosial belønning (Gorwood, 2008). Forskere innen sosial nevrovitenskap har vist at

hjernen behandler sosial belønning på lik måte som annen belønning, slik som smak (Hayden, Parikh, Deaner, & Platt, 2007). En mengde studier tyder også på at det endogene opioidsystemet spiller en viktig rolle i forbindelse med sosial funksjon og opplevelse av sosiale belønninger hos både mennesker (Troisi et al., 2011), aper (Keverne, Martensz, & Tuite, 1989) og gnagere (Trezza, Damsteegt, Achterberg, & Vanderschuren, 2011). Det kan derfor tenkes at anhedoni som skaper tap av sensitivitet i forhold til sosial belønning kan være en av årsakene til manglende sosial initiativ ved depresjon (Nocjar & Panksepp, 2007).

Hvordan påvirke opioidsystemet farmakologisk?

For å undersøke rollen til det endogene opioidsystemet i forhold til opplevelse av og motivasjon for belønning vil man i den planlagte hovedstudien gi friske frivillige en opioidagonist og en opioidantagonist, samt placebo som en baseline. Dette oppsettet er blant annet basert på en studie til Pessiglione, Seymour, Flandin, Dolan & Frith (2006) som administrerte agonist- og antagonistbehandling av dopaminsystemet hos friske frivillige for å kartlegge dopamins rolle for motivasjon for belønning.

Hovedhypoteser ved farmakologisk manipulering er:

- 1) Blokkade av opioidreseptorer med en opioidantagonist vil føre til redusert hedonisk kapasitet og motivasjon for forskjellige typer belønning sammenlignet med placebo
- 2) Stimulering av opioidreseptorer med opioidagonist vil føre til økt opplevelse av og motivasjon for forskjellige typer belønning sammenlignet med placebo

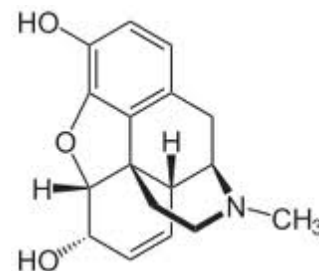
Farmakologisk manipulering av opioidsystemet

Første del av mitt hovedoppgaveprosjekt var å utarbeide en plan for hvilke farmakologiske agens som skulle brukes i hovedstudien. Ved valg av farmakologiske agens var det viktig å ta hensyn til sikkerhet, administrasjonsmåte og farmakokinetikk av de agens som skulle velges. Det var viktig å finne legemidler som hadde vært brukt tidligere i friske frivillige uten at de hadde gitt alvorlige bivirkninger. I den planlagte studien skal forsøkene utføres ved Psykologisk Institutt, Universitetet i Oslo, slik at det må være en administrasjonsmåte som er forenlig med at man ikke trenger å bruke invasive metoder som injisering eller infusjon av legemidlene. Legemidlene bør også ha relativt raskt innsettende effekter da det vil være lite praktisk å la forsøkspersoner måtte vente i lang tid på grunn av sentvirkende legemidler. Videre var det viktig å bestemme hvilken dosering som vil være forsvarlig i en slik studie og hvilke medisinske forhåndsregler man bør ta. Med bakgrunn i disse vurderingene ble følgende legemidler valgt:

Morfin

Farmakodynamikk

Morfin er en opioidagonist som binder seg til opioidreseptorer med høy affinitet til μ -reseptorer og noe lavere affinitet til δ og κ -reseptorer. Morfin øker aktiviteten i noen av disse reseptorene, spesielt i μ -reseptorene og i noe mindre grad i κ -reseptorer. Opioidreseptorer finnes i mange andre celler enn sentralnervesystemet, og stimulering av en del av disse er ofte opphav til bivirkninger av morfin (Norsk legemiddelhandbok for helsepersonell, 2010).



Figur 1, Morfin

Sikkerhet:

Et antall studier har beskrevet bruk av morfin peroralt, intramuskulært og intravenøst i friske frivillige i eksperimentelle studier (Becerra, Harter, Gonzalez , & Borsook, 2006; Comer et al., 2010; Walker & Zacny, 1998; Zacny & Lichtor, 2008). I disse studiene har man ikke funnet noen alvorlige bivirkninger på doser opp til 60 mg morfin. Ingen klinisk signifikante fysiologiske funn ble rapportert (dvs. påvirkning på blodtrykk, hjerterytme eller oksygenering) ved doser på inntil 60 mg morfin. I flere av de refererte studiene ble morfin gitt gjentatte ganger til samme person uten at man fant fare for avhengighetsutvikling. I den planlagte hovedstudien vil forsøkspersonene kun motta en lav dose morfin én gang.

Administrasjonsmåte

Morfin kan gis peroralt (via munnen), noe som er en mindre invasiv metode enn intramuskulær eller intravenøs administrering. Stoffet egner seg derfor godt i en studie som den som er under planlegging. Morfin tas godt opp peroralt, men det gjennomgår en omfattende metabolisme før det når blodbanen. Gjennomsnittlig biotilgjengelighet (omsetning før det når blodbanen) er på 30-40 %, men den kan variere (19-47 %) (Lugo & Kern, 2002). For å kontrollere for forskjeller i biotilgjengelighet kan man måle konsentrasjonene av morfin og morfinets metabolitter, 6-glukoronid, i blod. Dette vil man gjøre i den planlagte hovedstudien.

Farmakokinetikk

Morfin®, Nycomed Pharma, har maksimal effekt en til to timer etter peroral administrering, og en halveringstid på to til fire timer (Felleskatalogen, 2010). Det er imidlertid interindividuelle forskjeller i kinetikk. I hovedstudien vil man la forsøkspersonene

under tilsyn vente en time fra de får morfin til de gjennomfører forsøkene slik at de har bortimot maksimal effekt av morfin når de utfører testoppgavene.

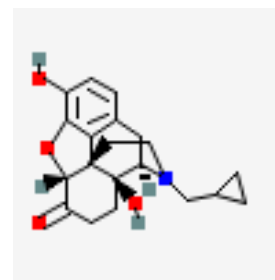
Dosering

I tidligere studier har man gitt doser fra 20-60 mg peroralt til friske frivillige. Deltagerne rapporterte subjektive effekter som økte med økende dose (Walker & Zacny, 1998; Zacny & Lichtor, 2008), men selv på de høyeste dosene var det ingen som opplevde alvorlige bivirkninger. Utover sikkerhetshensyn så ønsker man i den planlagte hovedstudien at deltagerne skal oppleve minst mulig subjektive effekter da dette kan påvirke testresultatene. Basert på de refererte studiene (Walker & Zacny, 1998; Zacny & Lichtor, 2008) og informasjon om vanlig dosering av morfin (Felleskatalogen, 2010) vil man i hovedstudien gi en lav dose morfin peroralt, 10 mg, (tabletter: Morfin®, Nycomed Pharma).

Naltrekson

Farmakodynamikk

Naltrekson er en ikke-selektiv opioidantagonist som binder seg til opioidreseptorer med høy affinitet til μ - og δ -reseptorer. Det har sin virkning ved å blokkere for eksogent tilførte opioider og påvirke kroppens endogene opioidsystemer (Bachs & Waal, 2002).



Figur 2 Naltrekson

Sikkerhet:

Naltrekson gitt i doser på 50-100 mg peroralt har kun gitt lette bivirkninger hos opiatnaive friske frivillige (Mendelson et al., 1978). Dette stemmer med funn i en norsk studie, hvor forfatterne her konkluderte med at naltrekson er et lite toksisk stoff og gir få symptomer i vanlige doser dersom personen ikke er opioidavhengig (Bachs & Waal, 2002). Det er lav akutt forgiftningsfare med naltrekson (Felleskatalogen, 2010).

Administrasjonsmåte

Naltrekson tas godt opp peroralt. Stoffet gjennomgår en omfattende metabolisme før det når ut i blodbanen. Gjennomsnittlig biotilgjengelighet er på 5-40 % (Verebey, Volavak, Mule, & Resnick, 1976; Meyer, Straughn, Lo, Schary, & Whitney, 1984). Naltrekson og dets metabolitter kan måles i blod for å kontrollere for forskjeller i biotilgjengelighet på lik linje med morfin og 6-glukoronid.

Farmakokinetikk

Maksimal plasmakonsentrasjon etter peroralt inntak av naltrekson er en time etter inntak. Halveringstiden etter inntak av tabletter kan ses på som en tredelt modell. Man har en rask fase på ca tre timer, en intermediær fase på ca 10-12 timer og en sen fase på 24-72 timer (Verebey et al., 1976). I den planlagte hovedstudien vil man derfor la forsøkspersonene vente en time fra de får naltrekson til de gjennomfører testoppgavene. I denne timen vil de være undertilsyn. Den lange halveringstiden til naltrekson føre til at det må gå minst en uke mellom hver testing.

Dosering

Tidligere studier har vist effekter ved 50 mg (Yeomans & Gray, 1996). Dette er også laveste standard dosering man starter på ved behandling av stoffavhengige (Bachs & Waal, 2002). I hovedstudien vil forsøkspersonene derfor få en dose på 50 mg naltrekson. Naltrekson er ikke et registrert legemiddel i Norge i dag, men det har tidligere vært brukt i behandling av opioiodavhengighet (Bachs og Waal, 2002) og er fortsatt et registrert legemiddel med denne indikasjon i flere land (Drugdex, 2011).

Prosedyre for administrering og sikkerhetshensyn

Placebo

En placebotablett som lignet til Morfin®, Nycomed Pharma, og naltrekson måtte finnes. Den måtte ligne på disse tablettene samt ha en smak som kunne maskere smaken til morfin. Morfin er et alkaloid (plantestoff) med bitter smak (Samuelsson, 1992). Naltrekson har lite smak. Forskjellige agens som kunne ligne i utseende på Morfin®, Nycomed Pharma, og naltrekson ble forsøkt. Løsningen ble å dele morfintablettene i to halvdeler og administrere disse sammen med halspastillene av typen Cool mint®. Halspastillene ble også delt i to. På den måten kan man maskere smaken til morfintablettene fordi mintsmaken er sterk. Det er heller ikke lett å se forskjell på morfintablettene og mint-tablettene når de var delt i to. Den samme prosedyren vil bli fulgt for naltrekson. I placebosituasjonen vil kun delte Cool mint® bli administrert. For å unngå forventningseffekter som ville kunne interagerer med og forsterker effekter på opioidsystemet, vil forsøkspersonene ikke få vite hvilke farmakologisk aktive stoffer de mottar hvilken gang. De vil derimot bli fullt informert om mulige bivirkninger som kan oppstå som følge av de legemidlene. Hovedstudien er planlagt dobbel

blindet slik at eksperimentator heller ikke vil vite når de tre forskjellige gruppene av tabletter blir administrert.

Inklusjons- og eksklusjonskriterier

I den planlagte hovedstudien skal man administrere to farmakologiske agens til frivillige forsøkspersoner, hvorav det ene er et narkotikum. Hvem kan inkluderes i en slik studie og hvilke kontraindikasjoner finnes med tanke på bruk av Morfin®, Nycomed Pharma, og naltrekson? Det er blitt utarbeidet et skjema som skal brukes til screening av de som melder seg som deltagere til studien. Man skal sjekke for graviditet, bruk av legemidler, tidligere eller nåværende rusbruk eller medisinske tilstander som er uforenlig med å gi morfin eller naltrekson. Naltrekson kan gi alvorlige abstinenssymptomer dersom man samtidig bruker opioidholdige medikamenter (Bachs & Waal, 2002). Det er derfor viktig at de som deltar i denne studien ikke bruker morfin, kodein eller lignende stoffer. Tidligere eller nåværende misbruk eller avhengighet er også en eksklusjonsgrunn. Ved hvert oppmøte vil forsøkspersonene gjennomgå en urinprøve som skal indikere hvorvidt det finnes spor av opioider i urinen. Alle som eventuelt tester positivt vil bli ekskludert fra studien. I veldig sjeldne tilfeller kan morfin eller morfinlikende stoffer utløse anafylaktisk sjokk (Drugdex, 2011; Felleskatalogen, 2010) derfor vil kun personer som aldri har brukt denne type legemidler bli inkludert i studien (kroppen må ha vært eksponert for stoffet tidligere, ha dannet antistoffer, for å få en allergisk reaksjon). Bruk av legemidler som virker sløvende på sentralnervesystemet er også et eksklusjonskriterium da dette kan påvirke testresultater. I det medisinske screeningskjemaet som er utarbeidet er det angitt eksempler på vanlige legemidler med slik effekt. For kvinner er p-pillebruk et eksklusjonskriterium da p-piller påvirker metabolismen av morfin (Felleskatalogen, 2010). Forsøkspersonene vil bli anbefalt å ikke kjøre bil eller delta i annen aktivitet som krever skjerpet oppmerksomhet 6-8 timer etter at de har deltatt i forsøket. Diverse kilder ble brukt i utarbeidelse av denne informasjonen (Becerra et al., 2006; Comer et al.,; Drugdex, 2011; Felleskatalogen, 2010; Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell, 2010; Walker & Zacny, 1998; Zacny & Lichtor, 2008). Lege Frode Willoch, professor ved Medisinsk Institutt, Universitetet i Oslo, medisinsk ansvarlig for prosjektet godkjente det medisinske screeningskjemaet. Skjema for medisinsk screening er vedlagt som appendiks, 3.

Subjektive og somatiske effekter

For å monitoren for eventuelle effekter av Morfin®, Nycomed Pharma, og naltrekson ble det utarbeidet en rekke skjemaer for å måle subjektive og somatiske effekter.

En databasert visuell analog skala (VAS) vil bli brukt til å måle subjektive effekter. Denne skalaen bygger på VAS-skalaen utviklet av Zacny et al. (1998) og Comer et al. (2010). Forsøkspersonene skal rapportere hvordan de føler seg på målingstidspunktene i forhold til en rekke effekter som kan oppstå som følge av morfin. Skalaen består av 25 utsagn, hvor deltagerne skal angi om de opplever svært mye til svært lite av de forskjellige tilstandene. Det vil bli fortatt flere målinger under hver eksperimentrunde. En opioid adjektiv sjekkliste som er sensitiv for somatiske effekter av opioider ble laget. Denne listen ble utviklet ved å bruke elementer fra en tilsvarende liste fra Zacny et al. (1998). Denne listen består av 12 elementer som skal vurderes på en skala fra 0, ikke i det hele tatt, til 4, ekstremt. En VAS-skala ble også laget for å måle i hvilken grad forsøkspersonene merker opioideffekter, og om de eventuelt liker eller misliker disse effektene. Appendiks 1 viser hvilke effekter som vil bli målt.

Det ble også utarbeidet et skjema som forsøkspersonene skal ha med seg hjem og fylle ut ca et døgn etter at de har deltatt i eksperimentet. Dette skjemaet består av 17 symptomer og deltagerne skal gi sin vurdering på en skala fra 0 (ikke i det hele tatt) til 4 (ekstremt) i forhold til hvor mye de har opplevd symptomene de siste 24 timene etter at de har deltatt i eksperimentet. Appendiks 2 viser hvilke effekter som vil bli målt.

Oppsummert: Morfin®, Nycomed Pharma, og naltrekson (registreringsfritak) ble valgt som farmakologisk aktive substanser i hovedstudien, basert på sikkerhetsvurdering og farmakokinetiske egenskaper. Peroral administrering i lave doser (morfin 10 mg og naltrekson 50 mg) vil bli brukt. Dette er langt lavere doser enn det som er brukt i andre studier uten alvorlige bivirkninger (Becerra et al., 2006; Comer et al., 2010; Walker & Zacny, 1998; Zacny & Lichtor, 2008) . Hvite pastiller, Cool mint®, ble valgt som placebo. Eksklusjonskriterier ble utarbeidet i forhold til tilstander som er kontraindisert ved bruk av Morfin®, Nycomed Pharma, og naltrekson. Det samme ble skjema og skalaer som skal brukes til å monitoren subjektive og somatiske effekter både under og etter deltagelse i eksperimentet.

Metodeutvikling - hvordan teste rollen til opioidsystemet i forhold til menneskelig belønning?

Valg av deltagere, design og metoder

Oppgavene i dette pilotprosjektet var satt sammen slik at de skulle belyse flere forskjellige aspekter av belønningssystemet og hvilken rolle opioidsystemet har i forhold til opplevelse av velbehag og motivasjon. Forskjellige sansemodaliteter slik som syn, berøring og smak har blitt undersøkt. Noen stimuli er det mer sannsynlig at vil stimulere belønningssystemet enn andre. Smakssansen vår har trolig evolusjonsmessig hatt en viktig funksjon for vår overlevelse. Den kan bidra til å detektere næringsrike stoffer og til å unngå toksiske substanser. Søt smak er generelt høyt skattet hos mennesker, trolig fordi det representerer energirik føde (Leggio et al., 2010). Sensoriske velbehag knyttet til smaksopplevelse er derfor trolig av basal viktighet. Sosial interaksjon med andre artsfrender er også viktig for overlevelse og geners videreføring, slik at sosial belønning er trolig også en del av repertoaret av fundamentale velbehag. Sosial belønning inkluderer sensoriske visuelle stimuli slik som ansikter, og berøring så vel som mer abstrakte og kognitive egenskaper av sosial belønning (Berridge & Kringelbach, 2008). Jeg har tatt utgangspunktet i tester som allerede har vært brukt av andre og har foretatt nødvendige endringer ut fra praktiske og teoretiske hensyn.

Deltagere

Kun menn ble rekruttert til denne pilotstudien da studier viser at det er forskjeller i menns og kvinners velbehagsopplevelse av smaksstimuli (Laeng, Berridge, & Butter, 1993) Det samme gjelder for opplevelse av og motivasjon for sosiale visuelle stimuli (Aharon et al., 2001; Dai et al., 2010). Da dette var en pilotundersøkelse med få deltagere var det ønsket å eliminere varians som skyldtes kjønnsforskjeller. Hensikten med undersøkelsen var å utvikle og teste metoder, slik at mangel på generaliserbarhet (ytre validitet) var av mindre betydning. I hovedstudien, hvor generaliserbarhet vil være relevant, vil det være viktig å undersøke menn og kvinner i forskjellige grupper, da opioider interagerer med variasjon i kvinnelige

kjønns hormoner (Ribeiro-Dasilva et al., 2011) og kjønnsforskjeller i opioidsystemet er derfor sannsynlige.

Design

Hovedstudien som dette var en pilotundersøkelse for, er planlagt som et gjentatt målings design. Dette designet er valgt da Morfin®, Nycomed Pharma, har stor variasjon i biotilgjengelighet, (Lugo & Kern, 2002). Hver person må derfor å være sin egen kontroll. Opplevelse av og motivasjon for belønning har trolig stor intersubjektiv variasjon noe som vil være eliminert i dette designet og gjøre det mer sensitivt i forhold til å oppdage effekter som er knyttet til opioidsystemet. Designet for pilotundersøkelsen skulle være så lik hoveddesignet som mulig, derfor hadde også den et gjentatt målings design. Ulempen med denne type design er risikoen for overføringseffekter, det vil si at tidligere testing påvirker de påfølgende testingene. Forsøkspersonene kan bedre prestasjoner etter hvert fordi de lærer eksperimentoppgavene å kjenne eller at de venner seg til forsøkssituasjonen. Prestasjonene kan også bli dårligere etter hvert fordi forsøkspersonene blir lei av å gjøre de samme eller ekvivalente oppgaver flere ganger. Habituering kan gjøre at responsen på stimuli reduseres etter hvert fordi den blir kjent eller forventet, mens sensitivisering kan føre til sterkere respons etter hvert. Adaptasjon og tilvenning kan føre til endring fra de første gangene forsøkspersonene testes til senere testing (Bordens & Abbott, 2005). For å redusere eventuell påvirkning av overføringseffekter ble oppgavene presentert i pseudorandomisert rekkefølge, med unntak av smak som alltid kom til slutt. I smaksoppgavene fikk deltagerne drikke juicer med relativt mye tilsatt sukker. Sukker er kjent å kunne påvirke belønningssystemet vårt (Olszewski & Levine, 2007) og for at dette ikke skulle påvirke resultatene av de andre oppgavene kom denne oppgaven alltid til slutt. For å undersøke om forsøkspersonene ble negativt påvirket og lei av å utføre samme type oppgaver flere ganger ble de bedt om å fylle ut humørevalueringen flere ganger under testsituasjonen. For å minimere ”demand characteristics”, det vil si at deltagerne skulle svare noe annet enn det som stemte for dem for å tilfredsstille eksperimentsituasjonen eller eksperimentator, fikk de fylle ut humørevalueringen på data med eksperimentator ute av syne.

I hovedstudien vil hver forsøksperson en gang få en lav dose morfin, en gang en lav dose naltrekson og en gang placebo i randomisert rekkefølge. På grunn av naltrekson sin relativt lange halveringstid, er det viktig at det går minst en uke mellom hver testrunde. Dette var også en mal for pilotundersøkelsen.

Studier har vist at hedonisk valens av smak avhenger av om forsøkspersonene er tørste eller sultne (Laeng et al.,1993; Winkielman et al., 2005). Kelley, Baldo, Pratt og Will (2005) mener at dette kommer av at sult potenserer det endogene opioidsystemet i nucleus accumbens. Alle deltagerne ble bedt om ikke å spise de siste to timene før de deltok i eksperimentet, men helst å ha spist noe de dagene de deltok for å unngå at mulig lavt blodsukker eller at veldig tørst eller sult skulle påvirke resultatene.

VISUELL INFORMASJON

Teoretisk bakgrunn for de visuelle oppgavene

Synet står i en særstilling blant menneskets sanser, og er svært viktig for våre opplevelser og vår adferd. Å se på noe vakkert kan fylle oss med velbehagsfølelse, og studier tyder på at preferanse for skjønnhet er medfødt (Slater et al.,1988). Visuelle stimuli kan også påvirke våre ønsker og vår motivasjon . Hvordan er forholdet mellom det vi liker å se på og det vi ønsker å se på? Intuitivt virker det naturlig å tenke seg at det vi finner attraktivt det ønsker vi også å se på? Nyere forskning viser imidlertid at det ikke alltid er slik, det finnes situasjoner hvor liking og wanting er dissosiert.

I en studie undersøkte Aharon et al. (2001) hvordan bilder av forskjellige kategorier av ansikter (menn og kvinner, nøytrale og attraktive) påvirket estetisk vurdering og motivasjonsverdi. Unge, heteroseksuelle menn deltok i denne studien. For å bedømme den estetiske velbehagskomponenten skulle en gruppe av de unge mennene vurdere hvor attraktive bildene var, mens motivasjonskomponenten ble målt ved at en annen gruppe av de unge mennene selv fikk velge hvor lenge hvert bilde skulle bli presentert ved å trykke på tastaturknapper. Forskerne undersøkte også hjerneaktivitet ved hjelp av fMRI. Resultatene viste at det var forskjell i bildenes hedoniske kvalitet og motivasjonsverdi. Mennene i den ene gruppen vurderte kvinneansiktene og mannsansiktene som like attraktive (antatt liking), mens de i den andre gruppen brukte lengre tid på å se på bilder av vakre kvinneansikter enn av vakre mannsansikter (antatt wanting). fMRI viste at nucleus accumbens var aktivert når menn så bildene av de vakre kvinnene, men ikke under de andre stimulibetingelsene. Videre viste analysene at belønningsområder som ble aktivert i hjernen ved tastaturtrykkoppgaven ikke var identiske med de som ble aktivert i vurderingsoppgaven.

Dai et al. (2010) undersøkte i sin studie om mennesker bevisst kan ha to preferanser til et objekt samtidig, et emosjonelt, hedonisk (liking) og et som er motivasjonsstyrt (wanting). Resultatene viste at unge menn bevisst kunne skille på vurdering av attraktivitet (liking) og

hvor lenge de ønsket å se på bilder (wanting). Både når de brukte atferdsmål og selvrapporderingsmål fant de at unge menn hadde større preferanse for å se lengre på vakre kvinner enn på vakre menn. Dai et al. (2010) konkluderte med at et ansikt kan ha to verdier, en insentivverdi som er motivasjonspreget (wanting) og en subjektiv/emosjonell verdi som er velbehagbasert (liking). De hevder videre at vi mennesker kan ha en bevisst opplevelse av at disse to forskjellige vurderingene til samme objekt eksisterer side om side, noe som stemmer med teorien til Berridge.

Utvikling av pilotprosjektets visuelle oppgaver

Aharon et al. (2001) brukte en todelt oppgave for å undersøke liking og wanting. Parsons et al. (2011) har også brukt denne måten å teste liking og wanting hos mennesker. Med utgangspunkt i disse forskerens ansiktsparadigme er det i denne hovedoppgaven blitt videreutviklet en visuell oppgave for å måle liking og wanting.

Oppgaven var todelt, hvor liking og wanting av visuelle stimuli ble testet i to separate deler. I likingoppgaven skulle forsøkspersonene vurdere hvor attraktive bilder av ansikter eller abstrakt kunst var. Både sosiale (bilde av ansikter) og ikke-sosiale stimuli (bilder av kunst) ble inkludert i oppgaven for å undersøke om dette ga forskjeller i liking- og wantingresponser. Ville det være vanskeligere å skille skjønnhet og ønsker/motivasjon fra hverandre for sosiale stimuli enn det var for kunst, som kanskje har mest estetisk verdi? Videre vil det i den planlagte hovedstudien være interessant å undersøke hvordan påvirkning på det endogen opioidsystemet med Morfin®. Nycomed Pharma, og naltrekson vil virke inn i forhold liking - og wantingresponser av sosiale og ikke-sosiale visuelle stimuli.

Operasjonalisering av begrepene

Liking, den hedoniske komponenten, ble operasjonalisert som den emosjonelle kvaliteten ansiktene eller den abstrakte kunsten ga. Dette ble målt i form av attraktivitetsvurdering. Deltagerne markerte på en visuell analog skala (VAS-skala) hvor attraktivt hvert bilde var.

Insentivverdien/motivasjonen, wanting, ble operasjonalisert som viljen til å se lengre på et bilde. I denne oppgaven måtte deltagerne vise innsats ved å trykke gjentatte ganger på piltaster på tastatur for å øke eller minske visningstiden av ansiktene eller den abstrakte kunsten.

Diskusjon av operasjonaliseringen

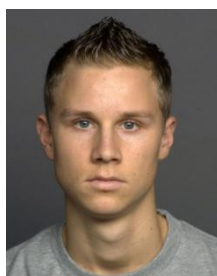
Studier viser at hvordan man oppfatter et ord semantisk kan påvirke responsen man gir

(Dai et al., 2010; Finlayson et al., 2007). I oppgaven hvor den hedoniske, emosjonelle kvaliteten skulle måles ble ordet attraktiv i form av "Hvor attraktivt er bildet?" brukt. En av forsøkspersonene sa etter deltagelsen i pilotundersøkelse at han hadde lagt vekt på og evaluert hvordan han opplevde ansiktsuttrykkene til personene som var avbildet og ikke direkte attraktiviteten. Han ga uttrykk for at han visste at han skulle vurdere attraktivitet, men han ble mer styrt av hvordan han opplevde ansiktsuttrykkene. Alle ansiktsuttrykkene på bildestimuli var i utgangspunktet vurdert som nøytrale, men dette viser at subjektiv vurdering av hva som er nøytralt og hvordan man oppfatter oppgaven semantisk kan variere. Ut fra de refererte studiene (Aharon et al., 2001; Dai et al., 2010; Parsson et al., 2011) tyder det på at oppgaven måler det konseptet den er tenkt å måle. Dai et al. (2011) undersøkte validitet og fant at både et selvrapporteringsmål lik det jeg brukte og et atferdsmål ga samme resultat.

Liking har en emosjonell kvalitet, og det er denne det er ønsket om at blir målt. Man kan ikke utelukke at en ikke-emosjonell, kognitiv og kulturell form av vurdering også vil kunne være tilstede i dette selvrapporteringsmålet. Å gi en vurdering av andre menneskers fysiske attraktivitet kan gå på tvers av gode sosiale normer (Dai et al., 2011). En av forsøkspersonene uttrykte at han følte seg litt "kjipt" ved å skulle foreta en slik evaluering. For å redusere denne eventuelle kognitive bias så mye som mulig var jeg som eksperimentator ute av syne og kunne ikke se de vurderingene som forsøkspersonene gjorde.

Utarbeidelse av de visuelle stimuli

De visuelle stimuli besto av totalt 90 bilder. Det var 30 bilder av ansiktet til unge kvinner, 30 bilder av ansikter til unge menn og 30 bilder av abstrakt kunst. Bildene av ansikter ble hentet fra Ebner, Riediger, og Lindenbergers database. Bildene av abstrakt kunst ble hentet fra diverse internettkilder. Alle bildene av ansikter var tatt forfra og viste nøytrale ansiktsuttrykk. Alle bildene var i farger og av lik størrelse.



Figur 3, Eksempel på bildestimuli

Ni frivillige (fire menn og fem kvinner, alder 24-45 år) deltok i en forundersøkelse for å vurdere attraktiviteten til ansiktene og den abstrakte kunsten. I denne studien ble bildene delt inn i tre attraktivitetskategorier; lite attraktive, nøytrale eller svært attraktive for ansikter, og lite pent, nøytralt eller svært pent for bildene av abstrakt kunst. Attraktivitetsvurderingene ble omgjort til tallverdier, uattraktiv/lite pent = en, nøytral = to og attraktiv/svært pent = tre. For hvert bilde ble det regnet ut en gjennomsnittsverdi for attraktivitetsvurderingene. Disse verdiene ble omgjort til z-skårer og brukt til å gruppere bildene i seks like grupper, tre til likingoppgaven og tre til wantingoppgaven. Gruppene var matchet slik at gjennomsnittlige standardavvik og variasjonsbredder i z-skårene var tilnærmet like hverandre. Hver deltager skulle testes tre ganger. For å redusere sjansen for tilvenningseffekt/kjedsomhetseffekt fikk de se tre forskjellige, men tilnærmet ekvivalente bildesett. Hver av de seks gruppene besto av fem bilder av ansikter til unge kvinner, fem bilder av ansikter til unge menn og fem bilder av abstrakt kunst, se figur 3.

Min hypotese

- 1) Bildenes hedoniske kvalitet, liking, vil være avhengig av hvor attraktive de forskjellige stimuli er
- 2) Bildenes motivasjonsverdi, wanting, vil være avhengig attraktivitet, men når ansikter er avbildet vil det i tillegg ha betydning om det er en kvinne eller mann som er avbildet.

BERØRING

Teoretisk bakgrunn for berøringsoppgaven

Berøring er kanskje en av de mest basale av alle menneskelige former for kommunikasjon og berøring er viktig for vårt velbehag. Nyere nevrovitenskapelig forskning finner resultater som tyder på at det finnes et spesialisert nettverk av tynne fibre som er sensitive for sosial og affektiv relevant berøring. Olausson et al. (2002) har identifisert og beskrevet en type tynne fibre, C taktile, som via stimulering av CT mekanoreseptorer i huden fører til aktivering i affektrelaterte områder i korteks slik som insula og orbitofrontal korteks.

Reseptoraktiveringen viser en fyringsrate som i stor grad korrelerer med hvor behagelig berøringsopplevelse vurderes å være (Björnsdottir, Morrison, & Loken, 2010; Loken, Wessberg, Morrison, McGlone, & Olausson, 2009) Studier hvor forsøkspersoner har blitt

børste med forskjellig børstehastighet samtidig som velbehagsvurderinger og hjerneaktivitet er blitt mål, viser at velbehaget av stimuleringen er avhengig av børstehastigheten. Funn tyder på at den hastigheten vi oftest spontant bruker når vi kommuniserer kjærighet og sympati er den som CT nevroner fyrer mest ved (Loken et al., 2009; Morrison, Loken, & Olausson, 2010).

Utarbeidelse av pilotprosjektets berøringsoppgave

Testoppgavene ble basert på funnene til Olausson et al. (2002), Loken et al. (2009) og Morrison et al. (2010). Samme oppgaveoppsett som beskrevet under visuelle stimuli ble brukt for berøring. I likingdelen skulle forsøkspersonene i denne oppgaven bedømme hvor behagelig de syntes det var å bli børstet på overarmen med tre forskjellige børstehastigheter (0,3, 3 og 30 cm/sek). Løken et al., 2009 og Morrison et al. 2010 har brukt en liknende type metode for å teste velbehag av berøring. I motivasjonsoppgaven skulle deltagerne trykke gjentatte ganger på piltaster for å motta kortere eller lengre tid med berøring.

Operasjonalisering av konseptene

Den subjektive opplevelsen av børstingen ble operasjonalisert som den hedoniske komponenten, liking. Dette ble målt i form av behagelighetsvurdering og forsøkspersonene markerte på en visuell analog skala (VAS-skala) hvor behaglig hver børsterunde var.

Insentivverdien/motivasjonen, wanting, ble operasjonalisert som viljen til å bli børstet lengre, målt ved forsøkspersonenes piltastetrykking på tastaturet.

Diskusjon av operasjonaliseringen

Også i denne oppgaven ville responsene være avhengig av semantisk forståelse av oppgaven. Ingen av forsøkspersonene syntes å være i tvil om hva de skulle vurdere i denne oppgaven. Flere tidligere studier har operasjonalisert liking på liknende måte (Løken et al., 2009; Morrison et al., 2010).

Å teste prosesser som er relatert til interpersonlig kommunikasjon representerer en utfordring. Studier viser at velbehag av sosial berøring blir bedømt ut fra identiteten, kjønn og emosjonell tilstand til den som gir berøringen (Dibias & Gunnoe, 2004). I denne pilotundersøkelsen var det jeg som utførte alle rundene av eksperimentet. Jeg var bevisst den påvirkningen jeg kunne ha og holdt en mest mulig nøytral, vennlig tilnærming til forsøkspersonene.

Utvikling av testoppgaven

For å få til en mest mulig standardisert børsting av de tre forskjellige børstehastighetene hadde jeg en utstrakt trening bak meg hvor jeg brukte et visuelt monitorprogram til å øve inn de tre børstehastighetene. Olaussen et al. (2002) og Loken et al. (2009) brukte en børstemaskin til denne oppgaven, men i andre studier av berøring med forskjellig hastighet har en benyttet manuell børsting og fått ekvivalente resultater (Morrison et al., 2010).

Min hypotese

Forsøkspersonene vil både like og ønske mer av børstehastigheten på 3 cm/sekund.

SMAK

Teoretisk bakgrunn for

Mye av litteraturen som omhandler opioidsystemets rolle i forhold til belønning er basert på smaksbelønning. For en stor del er det kun dyrestudier som foreligger. I denne oppgaven er det tatt utgangspunkt i en smakspreferansetest basert på Laeng, Berridge og Butters smaksparadigme (1993). I dette paradigmet testet Laeng et al. (1993) hedonisk valens og intensitet av fire drikker (Kool Aid) med forskjellig søtningsgrad (tilsatt mengde sukrose). Forsøkspersonene hadde en klar preferanse for de middels søte drikkene. Videre fant forskerne at vurderingen av velbehag av drikkene var avhengig av hvor lenge det var siden deltagerne hadde spist. De som hadde spist i løpet av de siste to timene vurderte velbehaget av drikkene som mindre enn de som hadde spist for mer enn to timer siden.

Wantingoppgaven er basert på Winkielman, Berridge og Wilbarger (2005) sin studie. Her testet de forsøkspersonenes ønske og motivasjon for en drikk ved å be dem helle og drikke så mye de ønsket av en bestemt drikk. Forsøkspersonene ble også bedt om å angi verdi i form av hvor mye de ville betale for en boks av drikken hvis de skulle kjøpe den.

Med utgangspunkt i de beskrevne testene ble det utviklet to smaksoppgaver. For å måle hedonisk valens/liking ble deltagerne bedt om å rapportere graden av velbehag ved hver smak. I tillegg til hedonisk valens ble det inkludert et sensorisk mål i form av intensitetsvurdering. For å måle wanting ble forsøkspersonene bedt om å velge favorittdrikken sin, helle i et glass og drikke så mye de ville av den. Deretter ble de bedt om å angi hvor mye de var villige til å betale for denne drikken.

Utarbeidelse av pilotprosjektets smaksoppgave

Operasjonalisering av begrepene

Den hedoniske valens, liking, ble operasjonalisert som deltagernes opplevelse av smakene til de forskjellige juicene. Dette ble målt i form av at forsøkspersonene rett etter at de hadde smakt en juice ble bedt om å vurdere hver smak i forhold hvor god den var og hvor vond den var. Dette ble målt i form av at forsøkspersonene markerte sine vurderinger på en visuell analog skala (VAS-skala).

Motivasjonskomponenten, wanting, ble operasjonalisert som deltagernes vilje til aktivt å velge en av juicene, helle, drikke den mengden juice de ønsket og gi verdi til denne juicen.

Denne måten å operasjonalisere begrepene på er i samsvar med hva som gjort eller anbefalt i litteratur (Finlayson et al., 2007; Laeng et al., 1993; Winkielman et al., 2005.)

Diskusjon av operasjonaliseringen

Som i de to foregående oppgavene kan komponenter av semantisk forståelse påvirke resultatene av målene. I denne oppgaven ble forsøkspersonene blant annet bedt om å vurdere hvor intens de syntes hver drikk var. Hvordan man oppfatter dette kan nok variere, var det snakk om hvor intenst god eller vond drikken var, eller intensitet av søtesmak? Det var stor individuell variasjon på intensitetsvurderingen. Dette kan kanskje tyde på at den semantiske betydningen av intensitet var uklar.

En kulturell, kognitiv komponent kan ha hatt en effekt her i tillegg til den rent emosjonelle, subjektive velbehagsvurderingen som var det som var ønsket å måle. I studien til Lang et al. (1993) var en mulig forklaring til at kvinnene i deres studie likte mindre søte drikke enn menn, at kvinnene i større grad enn mennene kunne være påvirket av kognitive faktorer relatert til å være slank og ikke like søtsaker. I dagens samfunn hvor kosthold og for tiden lavkarbodiett er veldig i vinden kan det ikke utelukkes at dette kan ha vært en medvirkende faktor i valg av drikke. Resultatene av pilotundersøkelsen viste imidlertid at det stort sett var de søteste drikkene som ble valgt, noe som kan tyde på at forsøkspersonene ikke i høy grad var styrt av denne faktoren.

Utvikling av smaksstimuli

I en pre-pilotundersøkelse ble det bestemt at Georgia's Natural Økologisk Granateplejuice var ideell som drikke. Denne juicen har en kraftig farge og en litt viskøs

konsistens. Dette gjorde den godt egnet da den ikke endret seg synlig ved tilsetning av større mengder sukker. Denne juicen hadde i utgangspunktet relativt bitter i smak. Dette var ønsket, ettersom målet var å teste hele det hedoniske spekteret, både det behagelige og det ubehagelige av smaken.

Fem forskjellige drikker med forskjellige konsentrasjoner av sukker ble laget; 4,5 % , 9 % , 18% og 36% som samsvarer med det som Laeng et al.(1993) gjorde. Den femte konsentrasjon skulle være ekstra søt, og endte opp med en sukkerkonsentrasjon på 63 % . Denne konsentrasjonen skulle være så søt at den nådde et aversjonsmål. Dette for å ha en mulighet til å undersøke om opioidagonisten morfin vil føre til økt sukkertoleranse ved at en drikk som ved placebo opplevdes som ubehagelig søt, i morfinsituasjonen ville bli den foretrukne. Studier i dyr har vist at morfin øker velbehagsreaksjoner av sukker (Peciña & Berridge, 2005). I denne oppgaven ble det brukt sukker i stedet for sukrose, og en bitrere juice enn Kola Aid, som er en søt drikk. Dette førte til lavere søtesmak ved hver konsentrasjon enn i studien til Laeng et al. (1993). De valgte sukkernivåene ble testet i en prepilotstudie og funnet å fungere på den måten at forsøkspersonene kjente forskjell på hver drikk og vurderte den søteste som motbydelig søt.

Utvikling av testoppgaven

I studien til Laeng et al. (1993) brukte de en bipolar vurderingsskala for å måle hedonisk valens, og hvor målene var fra ekstremt ubehagelig til ekstremt behagelig. Larsen og McGraw (2011) har utført studier som tyder på at mennesker er i stand til å oppleve både positive og negative affekter samtidig i forhold til samme objekt. Dette ble prøvd også i denne pilotundersøkelsen. Forsøkspersonene ble bedt om å vurdere drikkene i forhold til både velbehags- og ubehagsopplevelser. Unipolare VAS-skalaer ble valgt for om mulig få frem mer subtile forskjeller enn man kan med bipolare skalaer.

I hver testrunde ble juicene presentert i forskjellig rekkefølge for å motvirke eventuelle forventningseffekter i forhold til hvordan juicene smakte. Den søteste juicen ble aldri presentert først da studien til Laeng et al.(1993) viste at menn vurderte juicer som mindre intense enn de egentlig var når de ble etterfulgt av en veldig søt juice.

Min hypotese

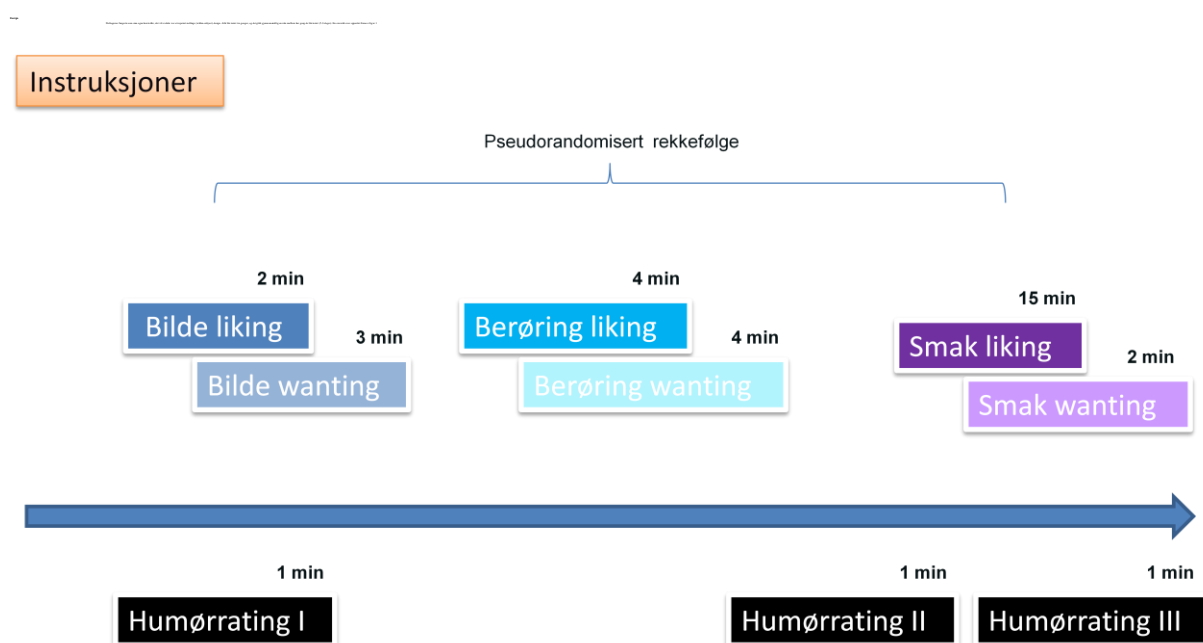
1) Jeg forventet økning i vurdering av hvor godt juicene smakte frem til drikk fire, men en nedgang for drikk fem.

2) Jeg forventet en reduksjon i vurdering av hvor vondt juicene smakte fram til drikk fire, men en økning i drikk fem

Metode og resultater

Deltagere

Ni høyrehendte menn i aldersgruppen 20-40 år (gjennomsnittsalder 29 år) deltok i denne pilotstudien. Deltagerne deltok frivillig i studien og fikk skriftlig og muntlig informasjon om at de kunne trekke seg hvis de ville. Alle fikk informasjon om hensikten med prosjektet samt mottok økonomisk kompensasjon for å ha deltatt etter siste testrunde. Alle deltagerne hadde latt være å spise de to siste timene før de deltok i eksperimentet. Alle deltagerne ble sikret anonymitet i form av at de fikk deltagernummer som ble brukt ved registrering av data. Ingen personsensitive data ble samlet inn.



Figur 4, Oversikt over designoppsettet.

Generelle prosedyrer

Første gang deltagerne kom fikk de høre en standardisert kort presentasjon av eksperimentet. De ble informert om at dette var et eksperiment hvor vi var interessert i å teste sanseopplevelser i form av hvordan mennesker opplever verden rundt seg. Det var derfor deres subjektive opplevelser som var av interesse. Det ble vektlagt at de skulle følte seg frie til å gi de tilbakemeldingene som passet for dem uavhengig av at jeg som eksperimentator var tilstede i rommet.

Det første forsøkspersonene ble bedt om å gjøre når de kom var å fylle ut et skjema som registrerte hvor mange timer det hadde gått siden de hadde spist. Alle deltagerne hadde overholdt å ikke spise de siste to timene før de kom. De fleste hadde spist et måltid mellom tre og fem timer før de deltok i eksperimentet.

Deretter fylte de ut det første av i alt tre databaserte spørreskjemaer som målte humøret deres. De to siste databaserte humørspørreskjemaene ble fylt ut før og etter smaksparadigmet.

Første gang forsøkspersonene deltok i piloten fikk de se en Power Point-presentasjon som forklarte hva den aktuelle oppgaven gikk ut på. Power Point-presentasjonene ble kun vist først dag ettersom deltagerne ga uttrykk for at de husket oppgavene og ikke trengte denne instruksjonen gang to og tre. For bilde- og berøringsoppgavene var det alltid en kort øvingsoppgave før selve testdelen startet.

Rekkefølgen som forsøkspersonene fikk de forskjellige oppgavene i var pseudorandomisert hver gang. Unntatt fra dette var smaksforsøket som alltid kom til slutt.

Ved bilde- og berøringsoppgavene varierte det i ordnet rekkefølge (counterbalanced) om deltagerne begynte med liking- eller wanting-oppgaven først.

Dataprogrammer brukt

Alle data ble analysert ved hjelp av Statistical Package for the Social Sciences 18, (SPSS INC., Chicago, IL, USA). Matlab software ble brukt som dataprogram.

VISUELL INFORMASJON

Vurdering av bildenes attraktivitet (liking)

Stimuli og Prosedyre

Bildestimuli ble presentert på en dataskjerm hvor de var plassert i midten av skjermbildet. Horisontalt under hvert bilde var det en visuell analog skala (VAS-skala). Over VAS-skalen var spørsmålet ”Hvor attraktivt”, og i hver ende av skalaen var det ankre. På venstre side av skalaen var det bilde av en tommel som pekte nedover og på høyre side en tommel som pekte oppover. I Power Point-instruksjonen var det forklart at tommel nedover betydde uattraktiv og tommel oppover betydde attraktiv. I alt var det tre bildesett som hver besto av 15 bilder, hvorav fem var av unge menn, fem var av unge kvinner og fem var av

abstrakt kunst. Hvert bilde sett inneholdt bilder som varierte i attraktivitet. Hvert sett var normalfordelt med tanke på attraktivitetsvurdering. De tre settene hadde en gjennomsnittlig z-skåre på 0 (0-0,1) og en variasjonsbredde på 3,4 (3,2-3,8). Hvert bilde av ansikter ble vist i fem sekunder, mens kunstbildene ble vist i åtte sekunder. Mellom hver bildestimulus var det en pause på to sekunder. Bildene ble vist én gang. Bildene ble presentert i pseudorandomisert rekkefølge. Deltagerne brukte en datamus for å markere på den visuelle analoge skalaen hvor attraktivt de syntes hvert bilde var.

Statistikk

Klomogorov-Smirnov test på normalitet ble gjennomført på alle dataene. Alle vurderinger på VAS-skalaer ble omgjort til verdier fra en til ti.

Data ble analysert ved å beregne gjennomsnittet av attraktivitetsvurderingsskårene for hver deltager. Gjennomsnittsverdiene for attraktivitetsvurderingsskårene ble så brukt i to gjentatt målings (repeated measures) ANOVA. I den første analysen var Dag (dag1, dag2, dag3), Bildetype (ansikt og abstrakt kunst) og Attraktivitet (uattraktiv, nøytral, attraktiv) innen subjekt (within-subject) faktorer. I den andre analysen som kun inkluderte bilder av ansikter var Dag (dag1, dag2, dag3), Kjønn (mann, kvinne) og Attraktivitet (uattraktiv, nøytral, attraktiv) innen subjekt (within-subject) faktorer.

Resultater

Vurdering av attraktivitet avhengig av om det var bilder av ansikter eller kunst. Hvordan påvirket bildenes attraktivitet vurderingen?

Hvor attraktive var bildene av ansikter sammenlignet med bildene av kunst?

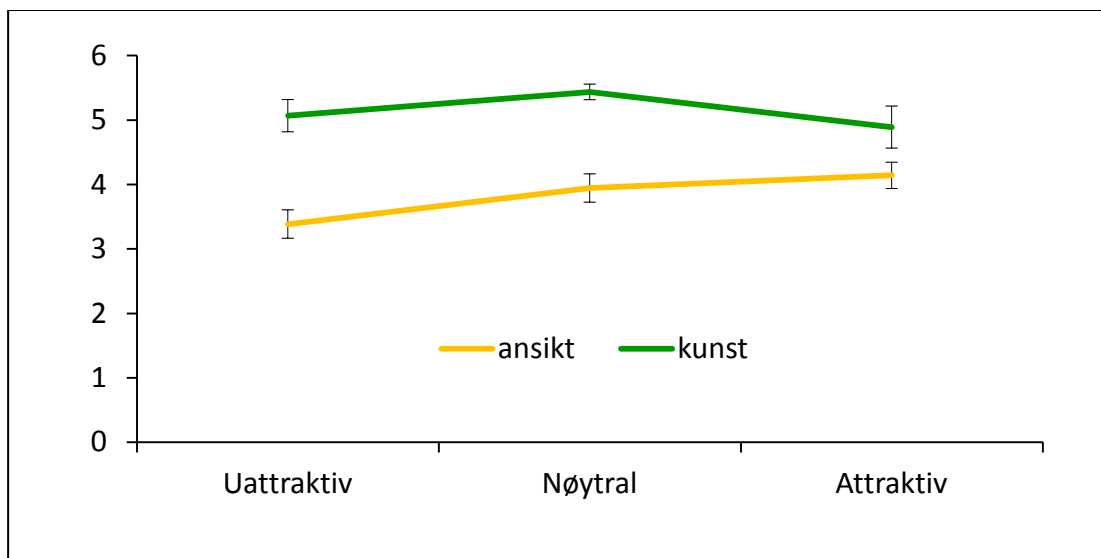
Resultatet av analysen viste at forsøkspersonene fant kunstbildene mer attraktive enn bildene av ansikter, ($F(1,8) = 11,26$, $p = 0,01$). Gjennomsnittsverdier for attraktivitetsvurderinger for ansikter var 3,82 og for kunst 5,13.

Hvordan påvirket attraktivitet til bildene vurderingene?

Som forventet viste funnene at attraktiviteten til bildene påvirket deltagernes vurdering, ($F(1,16) = 6,08$, $p = 0,01$). Noe uventet ga forsøkspersonene høyest attraktivitetsvurdering til de nøytrale bildene. Gjennomsnittsverdier var for uattraktive = 4,23, for nøytrale = 4,69 og for attraktive = 4,52. En parvis sammenligning av denne effekten med

Bonferroni korreksjon av signifikansnivåer, indikerte en signifikant forskjell mellom de uattraktive og de nøytrale bildene ($p = 0,006$).

Videre var det en signifikant interaksjonseffekt mellom Bildetype og Attraktivitet ($F(2,16) = 4,07$, $p = 0,036$). Som grafen illustrerer var forskjellen i attraktivitet mellom kunstbilder og bilder av ansikter størst for de bildene som var karakterisert som uattraktive, mens de attraktive kunstbilder og bilder av ansikter ikke ble vurdert som så forskjellige (lineær kontrast for interaksjonen, $F(1,8)=10,1$, $p=0,013$).



Figur 5, Gjennomsnittlig visuelle analogskalaskårer for attraktivitetsvurdering for ansikter og kunst. Feilmarkører (error bars) viser standardfeil av gjennomsnittet..

Hvordan påvirket det deltagerne å bli testet flere ganger?

Det var ingen signifikant effekt av dag, ($F(2,16) = 0,037$, $p = 0,964$). Gjennomsnittsverdier var for dag 1 = 4,50, dag 2 = 4,49 og dag 3 = 4,44.

Det var ingen signifikante interaksjonseffekter mellom dag og de andre faktorene (bildetype, attraktivitet).

Var vurdering av attraktivitet avhengig av om det var ansikter av menn eller kvinner? Hvordan påvirket bildenes attraktivitet vurderingen?

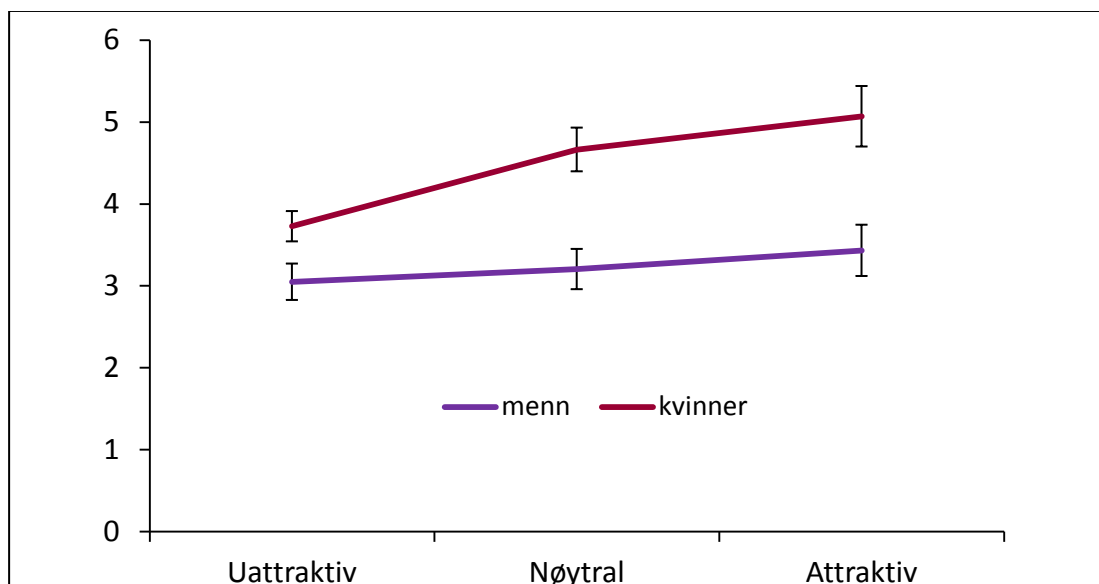
Var det forskjell på bilder av unge menn sammenlignet med unge kvinner?

Mennene i denne studien fant bildene av kvinner mer attraktive enn bildene av menn, ($F(1,8) = 7,09$, $p = 0,029$). Gjennomsnittsverdier for attraktivitetsvurderinger var for menn = 3,23 og for kvinner = 4,49.

Hvordan ble vurderingen påvirket av bildenes attraktivitet?

Deltagerne ble påvirket av attraktiviteten til ansiktene, desto mer attraktive ansiktene var desto høyere vurdering fikk de, ($F(2, 16) = 14,86$, $p = 0,000$). En parvis sammenligning av denne effekten med Bonferroni korreksjon av signifikansnivåer indikerte en signifikant forskjell mellom uattraktiv og nøytral ($p = 0,006$), og mellom uattraktiv og attraktiv ($p = 0,001$). Gjennomsnittsverdier var for uattraktiv = 3,86, for nøytral = 3,93, og for attraktiv = 4,25.

Det var en signifikant interaksjonseffekt mellom kjønn og attraktivitet, ($F(2,16) = 4,13$, $p = 0,036$).



Figur 6, Gjennomsnittlig visuelle analogskalaskårer for menn og kvinner ved tre forskjellige attraktivitetsnivåer (uattraktiv, nøytral, attraktiv). Feilkildemarkører (error bars) viser standardfeil av gjennomsnittet.

To gjentatt målings t-tester (paired sample t-test) ble foretatt for å undersøke om det var forskjell i vurderingen av de uattraktive og de attraktive mennene sammenlignet med de uattraktive og attraktive kvinnene. Resultatene viste at det var en signifikant forskjell mellom

kvinnene, $t(26) = 3,83$, $p = 0,001$, men ikke for mennene, $t(26) = 2,01$, $p = 0,06$. Menn: uattraktive (gjennomsnitt = 3,05, SD = 1,71) og attraktive (gjennomsnitt = 3,43, SD = 2,02). Kvinner: uattraktive (gjennomsnitt = 3,72, SD = 1,79) og attraktive (gjennomsnitt = 5,07 SD = 1,91).

Hvordan påvirket det deltagerne å bli testet flere ganger?

Det var ingen signifikant effekt av dag, ($F(2,16) = 0,120$, $p = 0,888$). Dette tyder på at det ikke var betydelig overføringseffekt av å bli eksponert gjentatte ganger.

Gjennomsnittsverdier for attraktivitetsvurderinger var for dag 1 = 3,97, for dag 2 = 3,81 og for dag 3 = 3,79.

Det var ingen signifikante interaksjonseffekter mellom dag og de andre faktorene (kjønn, attraktivitet).

Bildenes motivasjonsverdi (wanting)

Stimuli og prosedyre

Bildestimuli var lik de som er beskrevet under liking, men det var laget tre nye serier med matchende bilder og attraktivitetsvurderinger til denne oppgaven. Horisontalt under hvert bilde var det en skala med en timer som beveget seg fra venstre mot høyre. I denne oppgaven kunne deltagerne selv velge hvor lenge de ville se hvert bilde ved å trykke på to piltaster på tastaturet. Trykket de på denne piltasten \uparrow forsvant bildet raskere fra skjermen, mens trykket de på denne piltasten \downarrow ble bildet lengre på skjermen. Jo flere ganger de trykker på piltastene jo raskere (\uparrow) eller saktere (\downarrow) forsvant bildet fra dataskjermen. Hvis deltagerne ikke trykket på noen piltaster ble bildet vist i fem sekunder. Det var en pause på to sekunder mellom hvert bilde. Alle deltagerne responderte med å bruke indeksfinger på sin dominante hånd.

Deltagerne ble informert om at lengden på eksperimentet var fastsatt på forhånd, det var fordelingen av visningstiden mellom de forskjellige bildene de kunne påvirke.

Statistikk

Klomogorov-Smirnov test på normalitet ble gjennomført på alle dataene. Alle vurderinger på VAS-skalaer ble omgjort til verdier fra en til ti. Først ble data analysert ved å beregne gjennomsnittet for hver av piltastetrykkeskårene ($\uparrow\downarrow$) og visningstiden av bildene for hver deltager. Gjennomsnittsverdiene for piltastetrykkeskårene ($\uparrow\downarrow$) og visningstiden ble så brukt i to gjentatt målings (repeated measures) ANOVA. I den første analysen var Dag (dag 1, dag 2, dag 3), Bildetype (ansikt og abstrakt kunst) og Attraktivitet (uattraktiv, nøytral,

attraktiv) innen subjekt (within-subject) faktorer. I den andre analysen som kun inkluderte bilder av ansikter var Dag (dag1, dag 2, dag 3), Kjønn (mann, kvinne) og Attraktivitet (uattraktiv, nøytral, attraktiv) innen subjekt (within-subject) faktorer.

Resultater

I denne analyseserien ble en forsøksperson ekskludert fordi datatekniske problemer førte til at alle data ikke var lagret.

Dette testparadigmet er komplekst, og mange dataanalyser er utført. Alle analyseresultatene av data fra piltastetrykningen ($\uparrow\downarrow$) ga samsvarende resultater. For å gjøre analysebeskrivelsen mer oversiktlig har jeg valgt å kun presentere analysen av data for den totale visningstiden av bildene = Bildevisningstid. Dette er i samsvar med hvordan funn fra denne type oppgaver er rapportert tidligere (Aharon et al., 2001; Parsons et al., 2011).

Bildevisningstid = Hvor lenge forsøkspersonene ønsket å se bildene

Vurdering av attraktivitet avhengig av om det var bilder av ansikter eller kunst. Hvordan påvirket bildenes attraktivitet vurderingen?

Hvor lenge ville deltagerne se bilder av kunst sammenlignet med ansikter?

Analysen viste at forsøkspersonene hadde en signifikant lengre visningstid for kunstbildene sammenlignet med bildene av ansiktene, ($F(1,6) = 33,72$, $p = 0,001$). Gjennomsnittsverdier av bildevisningstid i sekunder var for ansikter = 4,41 og kunst = 5,81.

Påvirket attraktiviteten bildenes visningstid?

Resultatene fra analysen viste noe overraskende at deltagerne ikke ble motivert til å se lengre på de attraktive bildene enn de mindre attraktive, ($F(2,12) = 0,519$, $p = 0,755$). Gjennomsnittsverdier av bildevisningstid målt i sekunder: uattraktiv = 5,24, nøytral = 5,02, attraktiv = 5,08.

Det var heller ingen signifikant interaksjonseffekt mellom Bildetype (ansikter og kunst) og Attraktivitet.

Hvordan påvirket det deltagerne å bli testet flere ganger?

Resultatene viste at testen var robust mot effekt av dag, ($F(2,12) = 1,02$, $p = 0,392$). Gjennomsnittsverdier av bildevisningstid i sekunder var for dag 1 = 5,32, for dag 2 = 4,81 og for dag 3 = 5,20.

Det var ingen signifikante interaksjonseffekter mellom dag og de andre faktorene (bildetype, attraktivitet).

Vurdering av attraktivitet avhengig av om det var ansikter av menn eller kvinner?

Hvordan påvirket bildenes attraktivitet vurderingen?

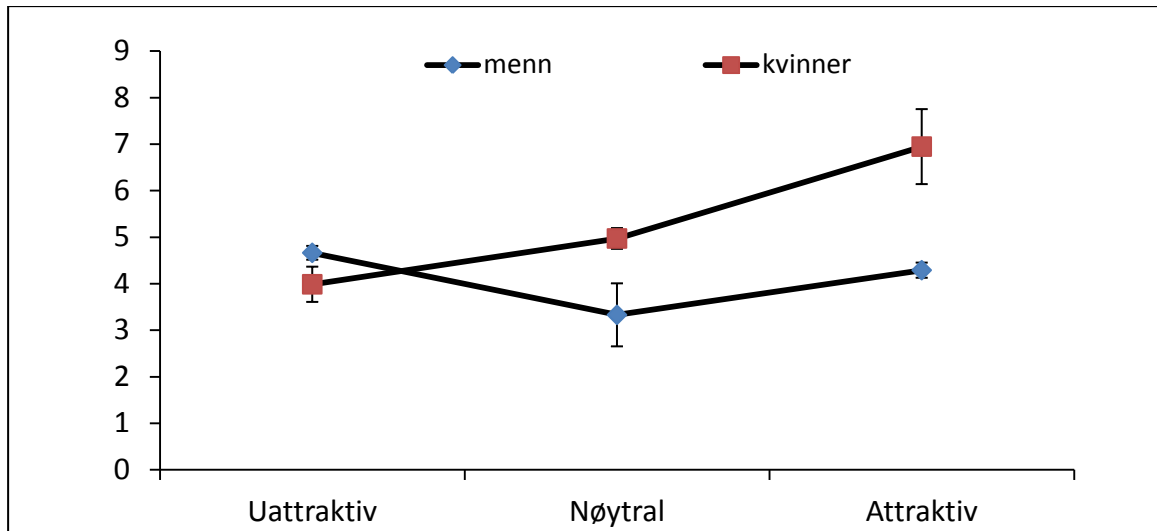
Hvor lenge ville deltagerne se bildene av de unge mennenes sammenlignet med de unge kvinnene?

Resultatet av analysen viste at forsøkspersonene ville se lengre på bildene av kvinnene enn på bildene av mennene, ($F(1,6) = 21,67$, $p = 0,000$). Gjennomsnittsverdier for bildevisningstid i sekunder var for menn = 3,98 og for kvinner = 4,81.

Hvordan var visningstiden i forhold til attraktivitet til bildene?

Resultatene fra denne analysen stemmer overens med tidligere rapportert funn (Aharon et al., 2001). Desto mer attraktive ansiktene ble, desto lengre tid brukte deltagerne til å se på dem, ($F(2,5) = 8,35$, $p = 0,025$). En parvis sammenligning av denne effekten med Bonferroni korreksjon av signifikansnivåer, indikerte derimot ingen signifikant forskjell mellom attraktivitetsnivåene. Gjennomsnittsverdier for bildevisningstid i sekunder var for uattraktiv = 4,14, for nøytral = 4,12 for attraktiv = 4,93.

Det var en signifikant interaksjonseffekt av attraktivt og kjønn, ($F(1,12) = 10,61$, $p = 0,02$).



Figur 7, Gjennomsnittlig bildevisningsskårer for menn og kvinner ved tre forskjellige attraktivitetsnivåer (uattraktiv, nøytral, attraktiv). Feilkildemarkører (error bars) viser standardfeil av gjennomsnittet.

To gjentatt målings t-tester (paired sample t-test) ble foretatt for å undersøke om det var forskjell i vurderingen av de uattraktive mennene og de uattraktive kvinnene og de attraktive mennene og de attraktive kvinnene. Resultatene viste at det var en nær signifikant forskjell mellom de uattraktive mennene og kvinnene, $t(21) = 1,98$, $p = 0,061$ og en klart signifikant forskjell mellom de attraktive kvinnene og mennene, $t(23) = 2,49$, $p = 0,020$. Uattraktive menn, gjennomsnitt = 4,41, SD = 0,82 og uattraktive kvinner, gjennomsnitt = 3,94, SD = 0,82. Attraktive menn, gjennomsnitt = 4,28, SD = 1,42, og attraktive kvinner, gjennomsnitt = 6,95, SD = 6,11.

Hvordan påvirket det deltagerne å bli testet flere ganger?

Det var ingen signifikant effekt av Dag ($F(1,12) = 1,20$, $p = 0,334$).

Gjennomsnittsverdier av bildevisningstid i sekunder var dag 1 = 4,43 dag 2 = 4,16 og dag 3 = 4,60.

Det var ingen signifikante interaksjonseffekter mellom dag og de andre faktorene (kjønn, attraktivitet).

BØRSTING

Opplevelse av berøring (liking)

Stimuli og prosedyre

For å måle deltagernes respons på berøring ble de børstet varsomt på venstre dorsal underarm med en myk 50 mm bred kunstnerbørste av geitehår. De ble børstet i proksimal til distal retning med tre forskjellige hastigheter (0,3 cm/sek, 3 cm/sek og 30 cm/sek). All børstingen ble utført av undertegnede. På forhånd hadde jeg en utstrakt trening bak meg hvor jeg brukte et visuelt monitorprogram til å øve inn de tre børstehastighetene.

Børstehastighetene ble presentert i pseudorandomisert rekkefølge, og i de tre testomgangene fikk deltagerne en ny børsterekkefølge hver gang. Børstestimuli ble presentert 12 ganger med fire repetisjoner av hver børstehastighet. Deltagerne satt fremfor en dataskjerm med venstre arm hvilende på en pute. Den dorsale siden av overarmen var vendt oppover. Først ble deltagerne børstet i 15 sekunder, deretter kom det opp på dataskjermen en visuell analog skala lik den som er beskrevet i bildeoppgaven for liking. Over den visuelle skalaen var spørsmålet ”Hvor behagelig”. Deltagerne hadde fem sekunder på seg til å markere med datamusen hvor behagelig de syntes de forskjellige børstingene var.

Statistikk

Klomogorov-Smirnov test på normalitet ble gjennomført på alle dataene. Alle vurderinger på VAS-skalaer ble omgjort til verdier fra en til ti

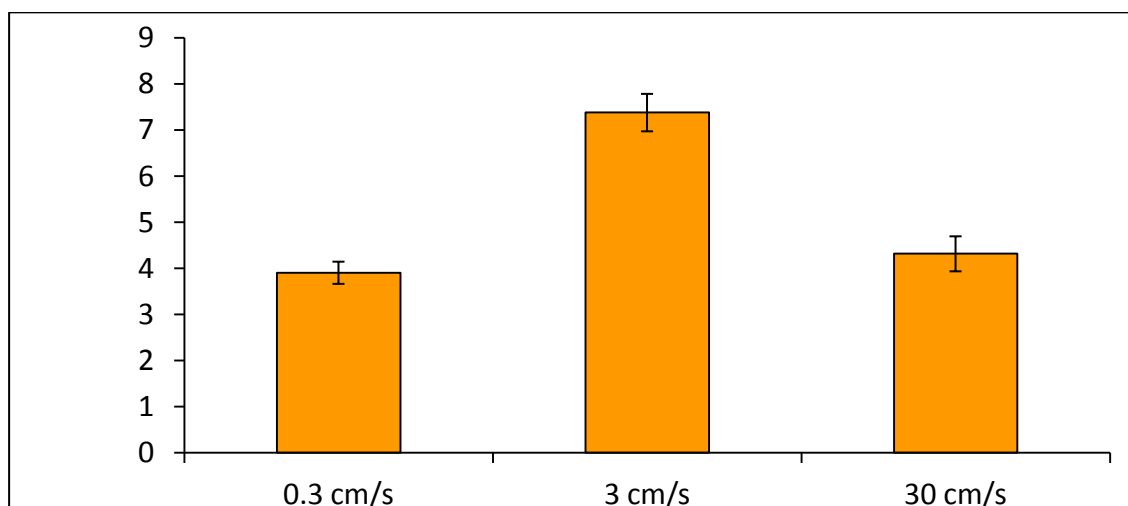
Først ble data analysert ved å beregne gjennomsnittet av velbehagsvurderingene for hver deltager for hver hastighet. Disse gjennomsnittsverdiene ble så brukt i en gjentatt målings (repeated-measures) ANOVA med dag (dag 1, dag 2, dag 3) og børstehastighet (0,3 cm/sek, 3 cm/sek, 30 cm/sek) som innen subjekt (within-subject) faktorer.

Resultater

Deltagerne i denne piloten viser resultater som er samsvarende med tidligere publiserte funn (Loken et al., 2009; Morrison et al., 2011). Det var en signifikant effekt av børstehastighet, ($F(2,16) = 19.63, p = 0,000$). En parvis sammenligning av denne effekten med Bonferroni korreksjon av signifikansnivåer, indikerte en signifikant forskjell mellom

børstehastighetene 0,30 cm/sek og 3 cm/sek ($p = 0,001$), og mellom 3 cm/sek og 30 cm/sek ($p = 0,01$).

Gjennomsnittsverdier av velbehagsvurdering viser at 3 cm/sek (7,38) ble foretrukket fremfor 30 cm/sek (4,32) og 0,3 cm/sek (3,91).



Figur 8, Vurdering av børsting. Gjennomsnittlig visuelle analogskalaskårer av velbehag for de tre børstehastighetene (0,3 cm/sek, 3 cm/sek, 30 cm/sek). Feilkildemarkører (error bars) viser standardfeil av gjennomsnittet.

Det var ingen signifikant effekt av dag, ($F(2,16) = 0,736$, $p = 0,495$). Dette indikerer at det ikke var utstrakt effekt av å bli testet flere ganger. Estimerte gjennomsnittsverdier av velbehagsvurdering av børsting var dag 1 = 5,20 dag 2 = 5,01 og dag 3 = 5,30.

Det var ingen signifikante interaksjonseffekter mellom dag og børstehastighet.

Motivasjon for berøring (wanting)

Stimuli og prosedyre

Børstestimuli ble presentert på samme måte som ved likingoppgaven. Forskjellen i denne oppgaven var at deltagerne kunne selv velge hvor lenge de ville bli børstet med de forskjellige børstehastighetene. Deltagerne ble informert om at lengden på eksperimentet var fastsatt på forhånd, det var fordelingen av børstetiden mellom de forskjellige hastighetene de kunne påvirke. Samtidig med at de ble børstet kom det opp en skala lik den i bildeparadigmet hvor en timer beveget seg fra venstre mot høyre. Deltagerne kunne kontrollere hvor lenge de ville bli børstet ved å trykke på piltastene \uparrow , slik som i bildeoppgaven wanting. Hvis de ikke

trykket i det hele tatt, ble de børstet i 15 sekunder. Det var en pause på to sekunder mellom hver børsterunde. Alle deltagerne responderte med å bruke indeksfinger på sin dominante hånd.

Statistikk

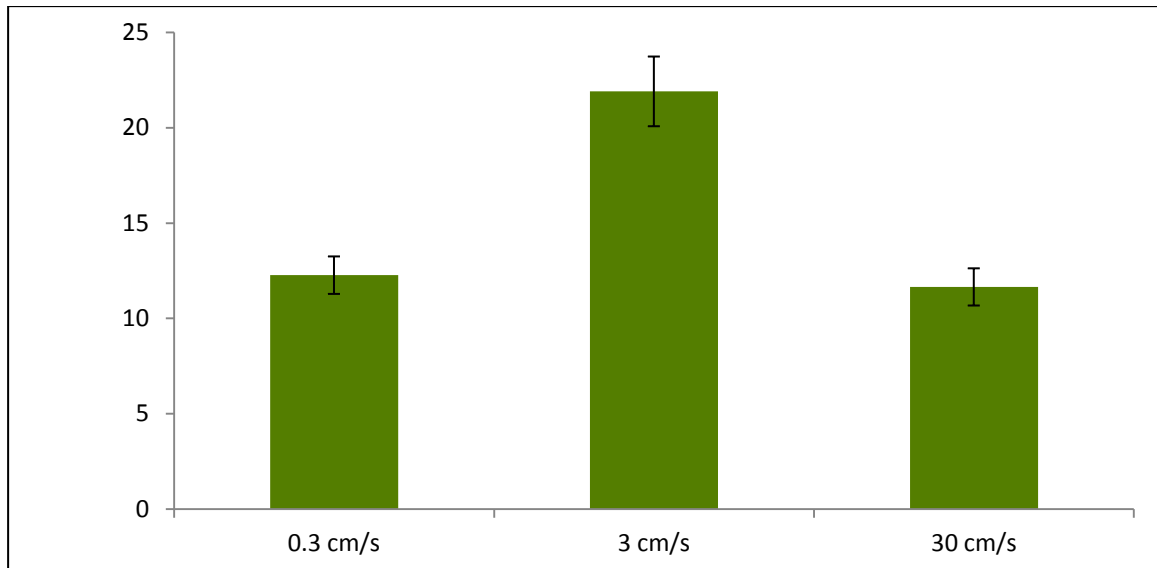
Klomogorov-Smirnov test på normalitet ble gjennomført på alle dataene. Alle vurderinger på VAS-skalaer ble omgjort til verdier fra en til ti

Først ble data analysert ved å beregne gjennomsnittet for hver av de to forskjellige piltrykkedataskårene og for den totale børstetiden for hver deltager for hver hastighet. Disse gjennomsnittsverdiene ble så brukt i en gjentatt målings (repeated-measures) ANOVA med dag (dag 1, dag 2, dag 3) og børstehastighet (0,3 cm/sek, 3 cm/sek, 30 cm/sek) som innen subjekt(within-subject) faktorer. Denne måten å gjøre analysen på er også brukt i lignende studier tidligere (Loken et al., 2009; Morrison et al., 2011).

Resultater

Som i bildeparadigmet ble det gjennomført flere ANOVAanalyser. Da analysene viste like resultater både for hvor mye deltagerne trykket på piltastene ($\uparrow \downarrow$) og for total børstetid har jeg valgt å rapportere resultatene kun for total børstetid målt i sekunder.

Analysen viste at det var en signifikant effekt av børstehastighet, ($F(1,10, 8,78) = 12,58, p = 0,006$). En parvis sammenligning av denne effekten med Bonferroni korreksjon av signifikansnivåer, indikerte en signifikant forskjell mellom børstehastighetene 0,30 cm/sek og 3 cm/sek ($p = 0,025$), og mellom 3 cm/sek og 30 cm/sek ($p = 0,018$). Gjennomsnittsverdier av børstetiden viser at 3 cm/sek (12,27) ble foretrukket fremfor 30 cm/sek (21,91) og 0,3 cm/sek (11,65).



Figur 9, Hvor lenge de ble børstet. Gjennomsnittlig total børstetid i sekunder for de tre børstehastighetene (0,3 cm/sek, 3 cm/sek, 30 cm/sek). Feilkildemarkører (error bars) viser standardfeil av gjennomsnittet.

Det var ingen signifikant forskjell mellom dagene, ($F(1,15, 9,20) = 0,741$, $p = 0,430$). Det indikerer at det ikke var utstrakt overføringseffekt av å bli testet flere ganger. Gjennomsnittsverdier av børstetid var dag 1 = 15,73 dag 2 = 15,30 og dag 3 = 14,80.

Det var ingen signifikante interaksjonseffekter mellom dag og børstehastighet.

SMAK

Hvordan vurderte forsøkspersonene smaken (liking)

Stimuli og prosedyrer

Fem forskjellige konsentrasjoner av sukker var tilsatt en organisk granateplejuice. Deltagerne fikk fem ml smaksprøve av hver av juicene, romtemperert og servert i små 25 ml målebeger fra apotek. Rekkefølgen som juicene ble presentert i var pseudorandomisert, den søtteste drikke var aldri nummer en. Etter at deltagerne hadde smakt en juice fikk de utdelt den første av i alt tre VAS-skalaer på papir. Den første hadde spørsmålet "Hvor god er smaken?" og var sammen med ankrene "Lite god" til "Svært god". Deltagerne krysset alltid av vurderingene sine og skalaene ble samlet inn før den neste ble delt ut. Denne kartla deltagerens vurdering av "Hvor vond er smaken?" hvor de kunne vurder fra "Svært vond" til "Lite vond". Den siste skalaen omhandlet "Hvor intens er smaken?" med vurderingsalternativ fra "Lite intens" til "Svært intens". Før og mellom hver smaksrunde renses forsøkspersonene munnen med litt vann

Statistikk

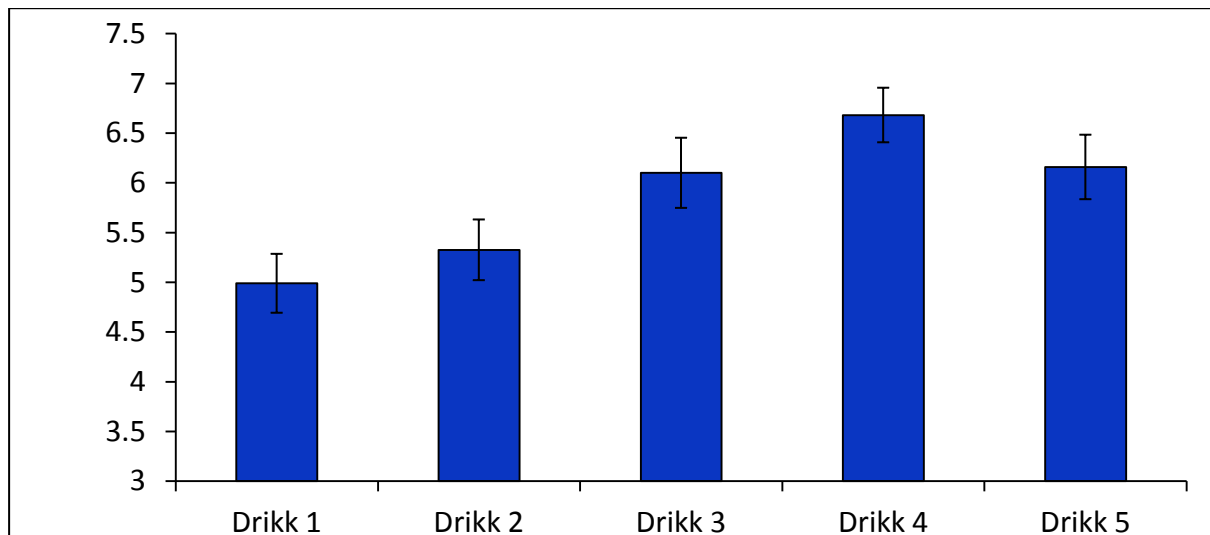
Klomogorov-Smirnov test på normalitet ble gjennomført på alle dataene. Alle vurderinger på VAS-skalaer ble omgjort til verdier fra en til ti

Først ble data analysert ved å beregne gjennomsnittet for VAS-skårene av hvor god, hvor vond og hvor intens hver deltager syntes juicen smakte. Disse gjennomsnittsverdiene ble så brukt i gjentatt målings (repeated-measures) ANOVA med Dag (dag 1, dag 2, dag 3) og Drikk (drikk1, drikk 2, drikk 3, drikk 4, drikk 5, hver representerer forskjellig søtenivå) som innen subjekt (within-subject) faktorer.

Resultater

Hvor god var smaken

Det var en signifikant effekt av Drikk, ($F(4,32) = 3,84, p = 0,012$). En parvis sammenligning av denne effekten med Bonferroni korreksjon av signifikansnivåer, indikerte ingen signifikant forskjell mellom noen av drikkene. Gjennomsnittsverdier viser at de nest søtteste drikkene ble foretrukket; Drikk 1 = 4,99, Drikk 2 = 5,33 Drikk 3 = 6,10 Drikk 4 = 6,68 og Drikk 5 = 6,16. Drikk fem, som ble tilsatt ekstra mye sukker for å nå et aversjonsnivå, ble noe dårligere likt enn de nest søtteste.



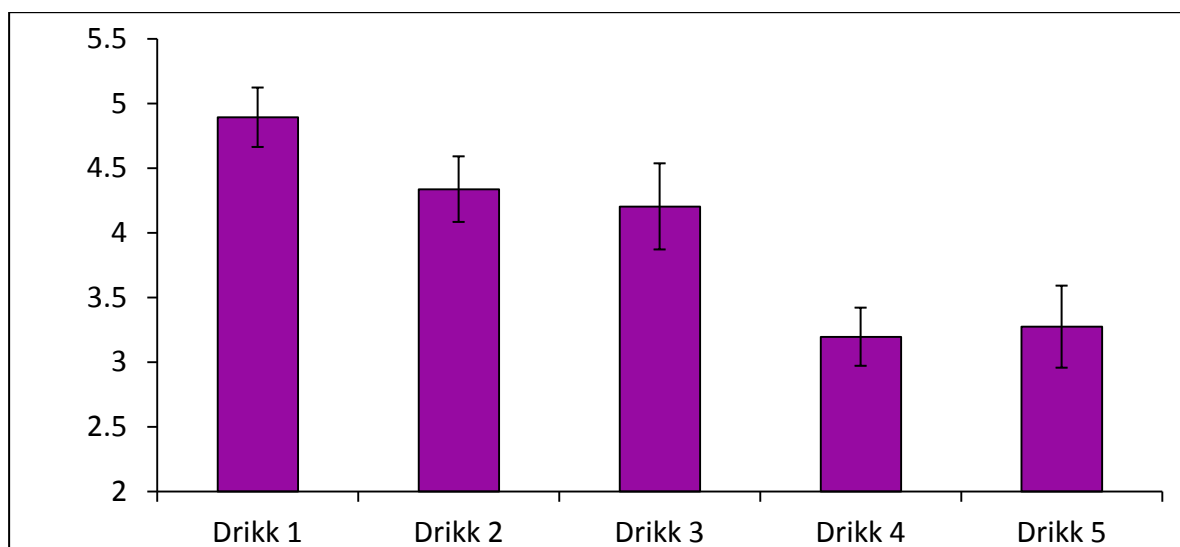
Figur 10, Hvor godt smakte drikkene. Gjennomsnittlig vurdering av de fem drikkene. Feilkildemarkører (error bars) viser standardfeil av gjennomsnittet.

Forsøkspersonenes vurderinger ble ikke signifikant påvirket av å bli testet flere ganger, ($F(1,13, 9,05) = 1,57, p = 0,240$). Gjennomsnittsverdier av dag 1 = 6,21, dag 2 = 5,72 og dag 3 = 5,62.

Det var ingen signifikante interaksjonseffekter mellom dag og drikk.

Hvor vond var smaken

Resultatene av analysen viste at var en signifikant effekt av Drikke, ($F(4,32) = 5,06, p = 0,002$). En parvis sammenligning av denne effekten med Bonferroni korreksjon av signifikansnivåer, indikerte en signifikant forskjell mellom drikk en og drikk fire ($p = 0,18$). Gjennomsnittsverdier viser at drikk en ble vurdert til å smake verre en drikk fire som var den minst vonde. Jo mindre søte drikkene var desto vondere ble de vurdert til å være, Drikk 1 = 4,89 Drikk 2 = 4,34 Drikk 3 = 4,20 Drikk 4 = 3,20 Drikk 5 = 3,27.



Figur 11, Hvor vondt smakte drikkene. Gjennomsnittlig vurdering av de fem drikkene. Feilkildemarkører (error bars) viser standardfeil av gjennomsnittet.

I denne analyse viste resultatet at det var en signifikant effekt av dag, ($F(2, 16) = 13,50, p = 0,000$). En parvis sammenligning av denne effekten med Bonferroni korreksjon av signifikansnivåer, indikerte en signifikant forskjell mellom dag en og to ($p = 0,000$) og mellom dag en og tre ($p = 0,033$). Gjennomsnittsverdier viser at vurderingen dag en var forskjellig fra de to andre dagene, dag 1 = 3,24, dag 2 = 4,41 og dag 3 = 4,31.

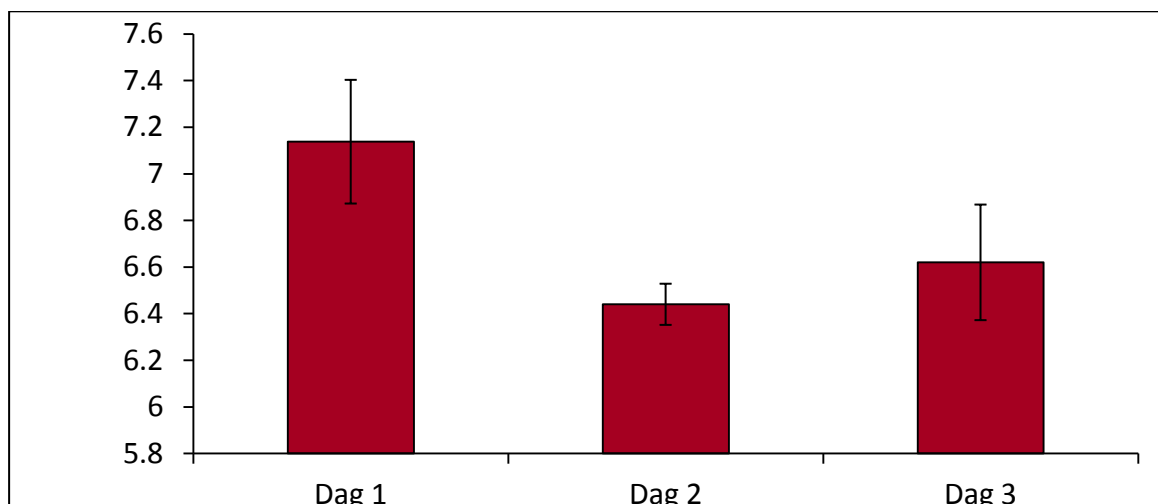
Det var ingen signifikante interaksjonseffekter mellom dag og drikk.

Hvor intens var smaken

Mauchly's test indikerte at forutsetningen om sfæriskhet (sphericity) var brutt for hovedeffekt av Drikk, $\chi^2(2) = 23,25$, $p = 0,006$. Derfor blir resultater fra Multivariat test rapportert for denne effekten. I denne analysen var det ingen effekt av drikk, ($F(4,5) = 0,24$, $p = 0,906$). Gjennomsnittsverdier viser at det var noe variasjon i hvilke drikker som ble vurdert som de mest intense; Drikk 1 = 6,42 Drikk 2 = 6,74 Drikk 3 = 6,68 Drikk 4 = 6,82 og Drikk 5 = 7,00.

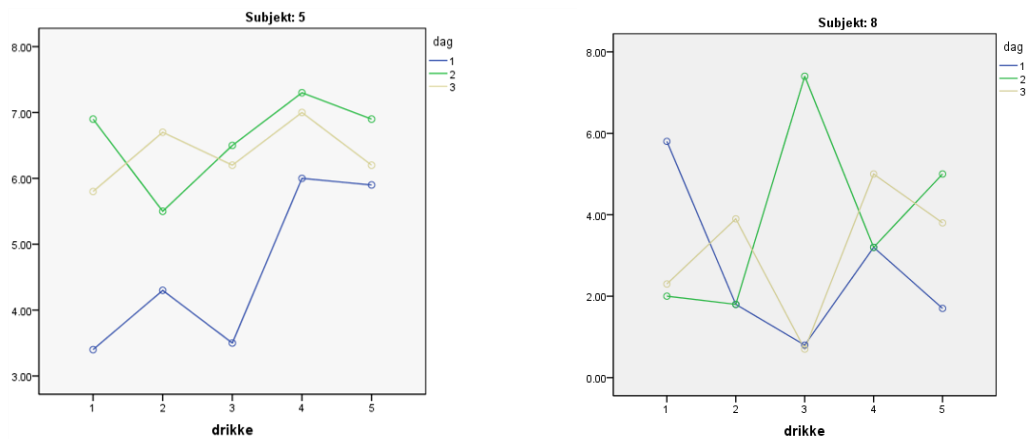
Det var ingen signifikant effekt av Dag, ($F(1,17, 9,38) = 1,88$, $p = 0,205$). Gjennomsnittsverdier viser at vurderingen dag en er noe forskjellig fra de to andre dagene, dag 1 = 7,14 dag 2 = 6,44 og dag 3 = 6,62.

Det var ingen signifikante interaksjonseffekter mellom dag og drikk.



Figur 12, Intensitetsvurderinger for hver dag. Gjennomsnittlig vurdering av intensitet per dag. Feilkildemarkører (error bars) viser standardfeil av gjennomsnittet.

Det var stor individuell variasjon i hvor konsistente svarene var for hver deltager med tanke på vurderingen av intensitet av juicene over de tre testdagene. Noen, som testperson nummer fem, var ganske konsistent i sine vurderinger, mens andre, som forsøksperson nummer åtte, viste store variasjoner i sine vurderinger. Det var mindre konsistens for denne vurderingen enn for de to andre (hvor god og vond smaken var).



Figur 13, Individuell variasjon i intensitetsvurderinger

Motivasjon til å helle, drikke og betale for juicen (wanting)

Stimuli og prosedyre

Etter at deltagerne hadde smakt og gitt sine vurderinger av de fem drikkene, fikk de velge en juice og helle av den oppi en 200 ml blåfarget plastkopp. Deretter kunne de drikke så mye de ville av denne juicen. Til slutt ble de bedt om å angi hvor mye de var villige til å betale for en halv liter av den juicen de valgte hvis de skulle kjøpe den i butikk. Dette gjorde de ved å markere på en VAS-skala marker med 10 kr til 100 kroner.

Statistikk

Klomogorov -Smirnov test på normalitet ble gjennomført på alle dataene. Alle vurderinger på VAS-skalaer ble omgjort til verdier fra en til ti

Først ble data analysert ved å beregne gjennomsnittet for mengde (ml) helt i glasset og drukket samt betalingsvilligheten for hver deltager. Disse gjennomsnittsverdiene ble brukt i gjentatt målings (repeated-measures) ANOVA med Dag (dag1, dag 2, dag 3) som innensubjekt (within-subject) faktor.

Resultater

Hvor mye av juicen ble helt i glasset?

Analysen viste at det var ingen signifikant effekt av dag, ($F(1,11, 8,94) = 1,63, p = 0,226$). Gjennomsnittsverdier av hvor mye deltagerne helte i koppen hver dag var dag 1 = 59,44 ml, dag 2 = 42,22 ml og dag 3 = 37,90 ml.

Hvor mye av juicen ble drukket?

Det var ingen signifikant effekt av dag, ($F(1,14, 9,12) = 1,10, p = 0,331$). Gjennomsnittsverdier av hvor mye deltagerne drakk hver dag var dag 1 = 49,44 ml, dag 2 = 37,11 ml og dag 3 = 32,44 ml.

En gjentatt målings t-test (paired sample t-test) ble foretatt for å undersøke om det var signifikant forskjell i mengde juice deltagerne helte i glasset og mengden de drakk. I gjennomsnitt helte deltagerne 46,52 ml, $SD = 36,51$ av juicen i glasset, og drakk 39,67 ml, $SD = 38,67$, $t(26) = 2,98, p = 0,035$, noe som er en signifikant forskjell. Mitt funn stemmer overens med funn av Winkielman et al. (2005) hvor også deltagerne helte mer i glasset enn de drakk.

Hvor mye var de villige til å betale for juicen?

Det var ingen signifikant effekt av dag, ($F(1,01, 8,10) = 1,88, p = 0,208$). Gjennomsnittsverdier av hvor mye deltagerne var villige til å betale for en halv liter av juicen var dag 1 = 14,39 kr, dag 2 = 16,33 kr og dag 3 = 18,90 kr. Deltagerne var villige til å betale litt mer for juicen hver dag, samtidig som de helte og drakk litt mindre for hver dag.

Diskusjon

Et mål med denne hovedoppgaven har vært å utvikle et testbatteri som skal brukes i en planlagt studie for å undersøke det endogene opioidsystemets rolle i forhold til bevisst opplevelse av og motivasjon for forskjellige typer belønning hos mennesker. I den planlagte hovedstudien vil man gi friske frivillige forsøkspersoner en opioidagonist og en opioidantagonist, samt placebo som en baseline, for å påvirke det endogene opioidsystemet. Et annet mål i denne hovedoppgaven har vært å finne hvilke farmakologiske agens som vil være egnet å bruke i en slik studie.

Valg av farmakologisk agens til hovedstudien

Morfin®, Nycomed Pharma ble valgt som den opioidagonisten som skal brukes i hovedstudien. I flere studier (Becerra et al., 2006; Comer et al., 2010; Walker & Zacny, 1998; Zacny & Lichtor, 2008) har man gitt morfin til friske frivillige uten at dette hadde gitt alvorlige bivirkninger. Morfin®, Nycomed Pharma, finnes i tablettform, noe som gjør at man kan administrere det på en ikke-invasiv måte. Det har en farmakokinetikk som gjør det egnet til peroral administrering (Lugo & Kern, 2002; Meyer et al., 1984) og det har en relativt raskt innsettede effekt (Felleskatalogen, 2010). Naltrekson ble valgt som den opioidantagonisten som skal brukes da det regnes som et trygt legemiddel. Det gir få symptomer i vanlige doser dersom personen ikke er opioidavhengighet (Bach & Waal, 2002). Naltrekson finnes som tabletter, har en farmakokinetikk som gjør det godt egnet i hovedstudien med godt peroralt opptak og en relativt raskt innsettende effekt (Felleskatalogen, 2010; Verebey et al., 1976). For å unngå forventningseffekter som vil kunne interagerer med og forsterker effekter på opioidsystemet, vil administreringen av tablettene være dobbelt blindet. Det gis også lave doser slik at forsøkspersonene skal oppleve minst mulig effekter av legemidlene. Morfin®, Nycomed Pharma skal bli gitt i 10 mg, og naltrekson 50 mg. Dette er en langt lavere dose morfin enn det som er gitt i andre studiene (Becerra et al., 2006; Comer et al., 2010; Walker & Zacny, 1998; Zacny & Lichtor, 2008) slik at det er en trygg dosering. Naltrekson er et lite toksisk agens (Felleskatalogen, 2010).

For å finne en egnet placebotablett, den måtte både være lik av utseende til de valgte farmakologisk agens og ha en smak som kunne masker morfins bitter smak, ble mange alternativer undersøkt. Etter pretesting ble hvite halspastiller, Cool mint®, valgt som en egnet substans. Disse halslinsene hadde en sterk mintsmaak noe som kan maskere morfin sin smak.

Utseendemessig var de ganske like. Pretestingen viste at det beste var å dele både morfintablettene og mint-tablettene og administrere dem sammen. Det samme vil bli gjort med naltrekson. Ved placebo vil bare Cool mint® bli gitt.

Videre ble det utarbeidet informasjon skal brukes til screening av de som melder seg som deltagere til denne studien. Graviditet, bruk av legemidler som virker sløvende på sentralnervesystemet, tidligere eller nåværende rusbruk, er alle tilstander som er uforenlig med å delta i studien. Naltrekson kan gi alvorlige abstinenssymptomer dersom man samtidig bruker opioid-holdige medikamenter (Bachs & Waal, 2002), derfor kan ikke personer som bruker morfin, kodein eller lignede stoffer delta. Morfin eller morfinlikende stoffer kan i svært sjeldne tilfeller utløse anafylaktisk sjokk (Drugdex, 2011; Felleskatalogen, 2010) derfor vil kun personer som aldri har brukt denne type legemidler bli inkludert i studien. Kvinner som vil delta i studien kan ikke bruke p-piller da disse påvirker metabolismen av morfin (Felleskatalogen, 2010). Det er utarbeidet informasjon om mulige bivirkninger som kan oppstå som følge av legemidlene.

Måleinstrument i form av VAS-skalaer og et papirbasert skjema ble utarbeidet for å kunne monitorenne eventuelle effekter av Morfin®, Nycomed Pharma og naltrekson. Her er man interessert i å kartlegge subjektive effekter man kan oppleve etter inntak av denne type legemidler samt somatiske effekter som kan oppstå.

Testbatteriet

Testbatteriet som ble utviklet i denne pilotundersøkelsen besto av et utvalg av belønningssoppgaver som var designet og satt sammen for å belyse forskjellige aspekter omkring belønningssystemet og opioidsystemets rolle for opplevelse og motivasjon. Tre sansemodaliteter som alle har vist seg å være viktige for vår opplevelse av velbehag og motivasjon, nemlig smak, berøring og syn (Berridge & Kringelbach, 2008; Leggio et al., 2010), var inkludert i testbatteriet.

Designet i denne studien var et gjentatt målings design (within-subject design). Forsøkspersonene var menn i aldersgruppen 20-40 år som ble testet tre ganger med omtrent en ukes mellomrom. En risiko ved dette designet var at forsøkspersonene måtte komme tre ganger og utføre tilnærmet like oppgaver tre ganger. Ville de ble irritert eller gå lei? For å kontrollere for denne mulige effekten ble forsøkspersonene bedt om å fylle ut humørvurderinger (redd, trist, irritabel, glad, rolig og engstelig) flere ganger under hver

eksperimentrunde. Resultatene fra hver deltagers selvrapporterte humørvurderinger viste ingen økning i negative følelser i løpet av hver eksperimentrunde. Det var heller ingen særlig variasjon i humørvariablene fra gang til gang for noen av deltagerne. Ingen av forsøkspersonene droppet ut. Dette kan tyde på at testbatteriet, i alle fall i denne pilotundersøkelsen, ikke var beheftet med store overføringseffekter i form av negative effekter eller kjedsomhet som førte til drop-out.

De visuelle oppgavene

Med basis i tidligere studier (Aharon et al., 2001; Parsons et al., 2011) ble det utviklet to visuelle oppgaver for å teste belønningssystemets emosjonelle og motivasjonsbaserte komponent. I den ene oppgaven skulle forsøkspersonene vurdere attraktivitet av bilder, som et mål på bevisst liking, og i den andre skulle forsøkspersonene trykke på piltaster for å vurdere hvor lenge de ville se bildene, (et mål på bevisst wanting). I denne pilotundersøkelsen var både sosiale (ansikter) og ikke-sosiale (abstrakt kunst) stimuli inkludert, noe som var nytt i forhold til de refererte studiene. Funnene fra denne pilotundersøkelsen viste at det var en forskjell i hvordan forsøkspersonene agerte i liking og wantingoppgaven. I denne pilotundersøkelsen vurderte deltagerne kvinner som mer attraktive enn mennene, uavhengig av attraktivitetsgrad (uattraktiv, nøytral, attraktiv). Dette funnet er noe annerledes enn hva Aharon et al. (2001) og Dai et al. (2010) fant i sine studier. I de refererte studiene fant forskerne at unge menn vurderte både vakre kvinner og vakre menn som like attraktive. En mulig årsak til forskjeller i mine funn sammenlignet med det som er rapportert tidligere kan være at mine bilder av ansikter ikke var direkte matchet (mann/kvinne) med tanke på attraktivitet, men matchet innad i hver gruppe (alle menn for seg, alle kvinner for seg og alle kunstbildene for seg). Man kan derfor ikke utelukke at alle kvinnene i denne studien generelt var mer attraktive enn mennene og det er dette som gjenspeiler seg i resultatene. En annen mulig årsak til denne diskrepansen kan være at både menn og kvinner deltok i prepilotstudien for å vurdere bildestimuliene. Hva kvinner finner attraktivt i forhold til fysisk utseende av menn og kvinner kan være forskjellig fra hva menn finner attraktivt. En slik forklaring stemmer med funn i en studie av Alexander og Charles (2009). For å øke validiteten av de visuelle oppgavene bør bildestimuli av manns- og kvinneansikter i fremtiden matches direkte mot hverandre. Videre bør man inkludere en større gruppe av kun menn til å vurdere og matche bildestimuli som skal brukes i studien med menn og likeledes inkludere kun kvinner i utarbeidelsen av bildestimuli for studien for kvinner.

Noe uventet foretrakk forsøkspersonene i motivasjonsoppgavene å se lengre på de uattraktive mennene enn på de uattraktive kvinnene. Det var en nær signifikant forskjell i bildevisningstid for uattraktive menn og kvinner. Det ville være spennende å se om denne forskjellen ble opprettholdt ved et matchet bildesett. Med tanke på at deltagerne i likingoppgaven vurderte alle bildene av kvinner som mer attraktive enn bildene av mennene, er det lite sannsynlig at denne effekten skyldes at mennene kategorisert som uattraktive er mer tiltrekkende enn de uattraktive kvinnene. Kan det være slik at uattraktive kvinner har mindre sexappeal og derved negativ motivasjonsverdi i forhold til de uattraktive mennene? Sex kan være en sterk motivasjonsfaktor og kan trolig påvirke motivasjonsverdi av ansikter i sterkere grad enn velbehagsopplevelsen (Dai et al., 2010). I en studie fant Hyden et al. (2007) at motivasjonsverdi (wanting) av fysisk attraktive kvinneansikter var betydelig for mannlige deltagere. I de refererte studiene som har undersøkt motivasjonsverdi av attraktive ansikter av menn og kvinner har man ikke inkludert kategorien uattraktiv. Man har derfor ikke hatt mulighet til å oppdage en eventuell negativ effekt av uattraktive kvinner.

Forsøkspersonene foretrakk kunstbildene fremfor bildene av ansikter. Dette gjaldt både med tanke på hedonisk velbehag og motivasjonsverdi. Ansikter er vi eksperter på og evaluerer raskt (Dai et al., 2011), mens kunst kan kreve en mer kompleks vurdering. Kan dette ha påvirket disse effektene?

De visuelle oppgavene var robuste mot overføringseffekter. Analyseresultatene viste at det ikke var noen signifikante forskjeller i funnene for hver forsøksperson fra gang til gang.

Oppsummert: Denne pilotundersøkelsen viste at de visuelle oppgavene som her er utviklet ga resultater hvor forsøkspersonene agerte annerledes i wanting- enn likingoppgaven slik flere tidligere studier også har funnet (Aharon et al., 2001; Dai et al., 2010; Parsons et al. 2011). Dette tyder på at testmetodene er valid og måler to forskjellige konstrukter. Videre var de visuelle oppgavene motstandsdyktige mot effekt av test-retest.

Oppgavene er utviklet for å undersøke det endogene opioidsystemets rolle i forhold til visuelle stimuli av sosial og ikke-sosial karakter. Hovedhypotesen er at morfin vil føre til økt velbehag av de visuelle stimuli, mens naltrekson vil føre til redusert velbehag av visuelle stimuli. Slike funn ville samsvare med funnene til Gaspic et al.(2008), hvor man så at administrasjon av en μ -opioidagonist til friske frivillige så førte til økt velbehag ved persepsjon av bilder.

Børsteoppgavene

Oppgavene som ble brukt i denne delen av testbatteriet var like de som er beskrevet under de visuelle oppgavene, men her ble forsøkspersonene børstet på overarmen med forskjellig hastighet i stedet for å vurdere visuelle stimuli. Det teoretiske fundament er basert på funn fra Loken et al. (2009), Morison et al. (2011) og Olausson et al. (2002) som har identifisert og beskrevet en perifer berøringsreseptor (CT) som ser ut til å være evolusjonsmessig gammel og spesialisert for persepsjon av behagelig, sosial berøring. I denne studien ble tre børstehastigheter; 0,3 cm/sek, 3 cm/sek og 30 cm/sek testet. Resultatene viste at forsøkspersonene jobbet for den hastigheten som var forventet og som er støttet av andre studier (Loken et al., 2009; Morison et al., 2011; Olausson et al., 2002). Oppgavesettet var også robust i forhold til overføringseffekter, forsøkspersonene endret ikke sin respons signifikant som en effekt av å bli testet flere ganger. Studier viser at faktorer som kjønn og emosjonell tilstand til den som gir berøring er av betydning for hvor behagelig man opplever berøringen (Dibias & Gunnoe, 2004). I videreutviklingen av denne metoden vil det derfor være gunstig at den som gir berøringen er skjult for forsøkspersonene.

Oppsummert: Resultatene tyder på at dette testoppsettet fungerte som det skulle, det virket som et reliabelt og valid mål og kan brukes i hovedstudien uten større endringer. Funnene mine stemmer med funn fra Morrison et al. (2011) og Løken et al. (2009).

Hvilke effekter kan den planlagte manipuleringen med morfin og naltrekson medføre? Min hypotese er at administrasjon av morfin fører til økt velbehag av berøring. Machin og Dunbar (2011) diskuterer det endogene opoidsystemets viktige funksjon i forhold til sosial tilknytning og velbehag. Berøring er vist å føre til økt frisetting av endorfiner og økt rapportert velbehag, men i følge forfatterne mangler vi mye kunnskap på området. En studie viste at massasje ga økt plasmanivå av β -endorfiner og subjektivt rapportert varme og velbehag for inntil en time etter massasjen (Kaada & Torsteinbo, 1989). Ved stimulering av det endogene morfinsystemet med morfin er det derfor trolig at velbehagsvurderingen (liking) vil øke. Hvilken effekt det vil ha på motivasjonsdelen er noe mer usikkert. I følge teorien til Machin og Dunbar (2011) øker vi mennesker sosial kontakt for å få belønning i form av endogen frisetting av endorfiner. Det kan derfor være at forsøkspersonene som opplever endorfinfrisetting etter administrasjon av morfin er mindre motivert til å jobbe for mer berøring som vil gi ytterligere stimulering av det endogene opoidsystemet. Det kan i så fall være i samsvar med studier innen avhengighetsforskning hvor man har sett at interessen og

ønske for sosial kontakt ser ut til å være redusert hos stoffavhengige som får stimulert det endogene opioidsystemet med eksogent tilførte stoffer (Machin & Dunbar, 2011).

Hvilken effekt naltrekson vil ha er enda mer usikkert. Kanskje vil effekten bli motsatt av effekt av morfin, ved at velbehaget av børstingen reduseres, mens ønsket om mer berøring, fordi en søker å få frisatt mer endogent morfin. Lite foreligger i mennesker med tanke på sosial kommunikasjon slik som berøring.

Smaksoppgavene

Oppgavene i denne delen har tatt utgangspunkt i Laeng, Berridge og Butters smaksparadigme (1993) og Winkielman et al.(2005) sin studie. For å måle hedonisk valens/liking skulle forsøkspersonene rapportere hvor gode, vonde og intense fem forskjellige juicer var. For å måle motivasjonskomponenten ble de bedt om å velge favorittdrinken sin, helle og drikke så mye de ville av den, samt angi hvor mye de var villige til å betale for denne drinken.

Forsøkspersonene ga høyere velbehagsvurdering av søte drikker sammenlignet med mindre søte drikker, noe som var i samsvar med tidligere studier (Laeng et al., 1993). Den aller søteste drinken ble mindre likt enn den nest søteste, noe som tyder på at den nådde et aversjonsmål, slik det også var tiltenkt. Forsøkspersonene i denne undersøkelsen foretrakk generelt en søtere juice enn det som var tilfellet i studien til Laeng et al. (1993). Dette var en forventet effekt da juicen som ble brukt i denne studien i utgangspunktet hadde en ganske bitter smak, mens Laeng et al. (1993) brukte en saft som i utgangspunktet var ganske søt. Utgangspunktet for å velge en bitter juice var å teste om forsøkspersonene i forhold til samme smaksstimuli kunne ha to bevisste affektive opplevelser samtidig, en velbehags- og en ubehagsopplevelse. Larsen og McGraw (2011) har utført studier som tyder på at mennesker kan oppleve slike blandede affekter til samme objekt. Erfaringen og resultatene fra denne pilotundersøkelsen viste at deltagerne bevisst kunne skille mellom god og vond smak av samme juice. Analyseresultatene viste imidlertid stor individuell variasjon i intensitetsvurderingen. Kan dette skyldes at målet ikke er valid for eksempel at det var vanskelig semantisk å forstå betydningen av intens? Flere mulige tolkninger kan finnes. Har man vurdert juicen ut fra om den er intenst god eller vond? En forbedring av denne oppgaven vil være å gjøre det eksplisitt klart at det er intensiteten av juicen som skal vurderes. En annen mulig forklaring til variasjonen kan være at rekkefølgen forsøkspersonene fikk juicene i spilte en rolle. Intens søt smak kan påvirke vurdering av mindre intense søte smaker hos menn (Laeng et al., 1993). I denne pilotundersøkelsen kom aldri den søteste smaken først, men den

nest søteste smaken kan også ha påvirket opplevd intensitet av påfølgende smaker. I den fremtidige studien vil det være lurt å ha kun tre rekkefølger å presentere juicene i slik at man lettere kan analysere rekkefølgeeffekter.

Resultatene viste at det var en viss forskjell på dag én og de andre testdagene på mål av smak. Denne effekten var signifikant forskjellig kun for vond smak, men trenden var der for alle vurderingene av smak. Trolig er dette en overføringseffekt i form av adaptasjon til en smak som i utgangspunktet er ganske egenartet. I fremtidige forsøk kan en gi forsøkspersonene en smaksprøve av juicene før selve testen for å redusere adaptasjon. En deltager kommenterte at det var lettere å utføre smaksoppgaven dag to fordi han var mer vant til smaken da og lettere kunne differensiere mellom smakene.

I motivasjonsoppgaven hvor forsøkspersonene valgte den juicen de ønsket seg, helte og drakk så mye de ville, viste resultatene at testen var robust mot overføringseffekter. Ikke uventet viste resultatene at det var stor individuell forskjell i hvor mye de forskjellige deltagerne helte og drakk, men at det var liten variasjon intrasubjektivt fra gang til gang. Dette indikerer at testen fungerte slik den skulle, og er et godt mål på motivasjon slik Finlayson et al. (2007) hevder.

Erfaringer fra pilotundersøkelsen viste at noen endringer i design av oppgaven trolig vil gjøre den enda bedre egnet til å måle effekter av morfin og naltrekson på det endogene opioidsystemet. I denne studien kunne forsøkspersonene velge fritt mellom hvilke av de fem juicene som var deres yndlingsdrikk. Det viste seg å være noe vanskelig, en del deltagere husket ikke hvilke drikk som var deres foretrukne og valgte en som viste seg å ikke være den de likte best. Hvordan dette kan ha virket inn på motivasjonen til å drikke er usikkert, men det kan ikke utelukkes at det å smake noe annet enn forventet påvirker motivasjonen. I fremtidige design kan man løse dette ved at alle forsøkspersonene må velge en bestemt juice og helle og drikke så mye de ønsker av denne. Å velge en av de middels søte juicene vil være å anbefale da sukkerinnholdet ikke er så stort at det begrenser mengden man orker å drikke i motsetning til det som kan være tilfelle med de søteste drikkene.

Oppsummert: Resultatene tyder på at smaksoppgavene fungerte noenlunde som ønsket. Med de foreslåtte justeringer vil dette være en metode som trolig er valid og reliabel for å måle opplevelse av velbehag og motivasjon. Funnene stemmer over ens med funn av Laeng et al. (1993) og Winkleman et al. (2005).

Oppgavene skal brukes videre for å teste opioidsystemets rolle i forhold til belønning. En rekke dyrestudier har vist at morfin fører til økte velbehagsreaksjoner av sukkeroppløsning (Peciña & Berridge, 2005). I smaksoppgaven er min hypotesen at morfin vil føre til at forsøkspersonene får økt velbehag av de søte drikkene slik man har sett i dyreforsøk. Å gi naltrekson vil trolig ha motsatt effekt, redusert velbehag av de søte juicene. Fantimo et al. (1989) fant at naltrekson gitt til frisk frivillige forsøkspersoner reduserte velbehagsopplevelsen av en sukkeroppløsning sammenlignet med placebo. Dette støttes også av funnet av Yeomans og Gray (1996).

Videre er det mer usikkert hvilke effekter manipuleringen har på motivasjonsdelen. Naltrekson er forslått som en behandling av overvekt, men dette er enda omdiskutert. Nyere forskning kan tyde på at fenotyper som har sterk preferanse for søt smak har bedre effekt av naltreksonbehandling enn de som ikke har dette (Leggio et al., 2011).

Metodologiske forbedringer av testoppgavene

Metoden for å måle velbehagsvurderinger i denne studien var selvrapporteringsmål lik de som er brukt i lignende type studier. Validiteten av selvrapporteringsmål avhenger av evne og villighet hos deltageren til å gi sannferdige rapporter. Systematisk feilkilde i slike mål inkluderer individuelle forskjeller i responssett, det vil si om man svarer mer tilfeldig eller på måfå på (Hamilton, 1968). I denne studien var det ikke inkludert metoder for å kontrollere for dette. I den fremtidige studien hvor man skal inkludere flere subjektive spørreskjemaer kan man vurdere om man skal ta med kontrollspørsmål i form av spørsmål som i utgangspunktet alle burde være enige/uenige i for å kontrollere for en slik bias.

Sosial ønskerverdighet, det vil si at man bevisst prøver å fremstille seg som noe annet enn det mer egentlig er, gjerne det man tror er ønskelig, er en annen systematisk feilkilde som kan forekomme ved selvrapporteringsmål lik de som er brukt i oppgavene. En måte å undersøke validiteten av selvrapporteringsmålene på er å bruke andre testmetoder for å måle konstruktet og så undersøke om man finner korresponderende resultater. Rezomovic og Rezomovic (1981) hevder at man alltid vil måle en sammenblanding mellom begrep og målemetode uavhengig av målemetode. Ved å bruke flere målemetoder kan man estimere varians i skårer som skyldes måleeffekter, det vil si feil som systematisk kommer på grunn av målemetoden. I den fremtidige studien vil man i tillegg til selvrapporteringsmål kunne inkludere fysiologiske mål. Et slikt eksempel er pupillometri (pupillediameter) måling. Dette er en målemetode som er i utstrakt brukt innen psykologisk forskning. Når lysnivået er

konstant gir pupillutvidelse et mål for aktivering av det sympatiske nervesystemet (Aston-Jones & Cohen, 2005). Endringer i pupillediameter kan bli målt ved hjelp av en eye-tracker. Denne metoden kan kombineres med funksjonelle hjerneavbildningsteknikker for å korrelere funn med hjerneaktivitetsmønstre samtidig. Ved disse metodene vil man kunne studere hvilke deler av hjernen som koder for belønning (Kringelbach & Berridge, 2010). Videre er det i hovedstudien planlagt å gjennomføre et dobbelt-blindet forsøk slik at verken eksperimentator eller forsøksperson vet når det blir delt ut morfin og når det blir gitt naltrekson eller placebo. Dette er også en handling som vil redusere sosial påvirkning.

Konklusjon

Denne pilotundersøkelsen har vært en del av en større planlagt studie hvor man vil undersøke det endogene opioidsystemets rolle for opplevelse av og motivasjon for belønning. Det er blitt utarbeidet en plan for hvilke farmakologiske agens som skal brukes i denne studien. Peroral Morfin®, Nycomed Pharma i en lav dose (10 mg) ble ut fra sikkerhetsmessige, farmakokinetiske og administrasjonsmessige årsaker valgt som egnet agonist, mens peroral naltrekson i dose på 50 mg var egnet som antagonist. Om placebo ble Cool mints® halspastiller valgt. Eksklusjonskriterier for deltagelse i den planlagte studien med hensyn på sikkerhet og legemiddelbruk er utarbeidet i. Databaserte og manuelle skjema er utarbeidet for registrering av eventuelle effekter av de administrerte legemidlene.

Videre er et testbatteri utviklet hvor tre forskjellige testmodaliteter, syn, berøring og smak blir undersøkt. En pilotundersøkelse ble foretatt og resultatene viste at testene med noen justeringer vil være godt egnet til bruk i hovedstudien. Testene i testbatteriet var spesifikt utviklet for å kunne teste emosjonelt velbehag, liking, og motivasjon/ønske som to separate konstrukter.

Hvorfor ble akkurat disse sansemodalitetene valgt til å teste belønningssystemet? Å teste hvilken rolle det endogene opioidsystemet har i forhold til opplevelse av og motivasjon for søt smak har flere implikasjoner. Opioidsystemet og μ -reseptorer lokalisert i nucleus accumbens og ventral tegmental område (VTA) ser ut til å være involvert i regulering av både fet og søt mat og alkohol (Kelley et al., 2002). Davis et al. (2011) fant i deres studie at genotypiske forskjeller i regulering av μ -opioidreseptorer kan være noe av årsaken til at noen av oss foretrekker søt og fet mat og er i større risiko for overvekt. Naltrekson er blitt og blir prøvd i behandling av stoff- og alkoholavhengighet og overvekt. Nyere forskning foreligger som kan tyde på at mennesker som har en fenotype som gir sterk preferanse for søt

smak har bedre effekt av naltreksonbehandling enn de som ikke har denne fenotypen (Leggio et al., 2011,) En testoppgave som den som her er utviklet skal brukes for å finne ut mer om opioidsystemets rolle i forhold til belønning. Mer viten på dette feltet kan muligens bidra til bedre fremtidig behandling av noen av vår tids store helseproblemer slik som overvekt og alkohol/stoffmisbruk. Berøring og visuell persepsjon er viktig i vår sosiale hverdag. I følge Machin og Dunbar (2011) søker vi mennesker sosial kontakt for å få belønning i form av frisetting av endorfiner. Forstyrrelse i dette systemet kan være en av mange årsaker til sosiale og psykiatriske lidelser som er koblet til sosial dysfunksjon.

Referanseliste

- Aharon, I., Etcoff, N., Ariely D., Chabris, C., O'Connor, E., & Breiter, H. (2001). Beautiful faces have variable reward value: fMRI and behavioral evidence. *Neuron*, 32, 537-551.
- Alexander, G.M., & Charles, N. (2009). Sex Differences in Adults' Relative Visual Interest in Female and Male Faces, Toys, and Play Styles. *Archives of Sexual Behavior*, 38 (3) 434-441.
- Aston-Jones, G., & Cohen, J.D. (2005). Adaptive gain and the role of the locus coeruleus-norepinephrine system in optimal performance. *Journal of Comparative Neurology*, 493, 99-110.
- Bach, L., Waal, H. (2002). Naltrexone; klinisk bruk av en opiat antagonist – hva vet vi i dag? Hentet fra: <http://www.fh.no/dav/9CF4ABCA993E4A84A5D849E5C91FC64Bpdf>. Oslo.
- Barbano, M.F., & Cador, M. (2007) Opioids for a hedonic experience and dopamine to get ready for it. *Psychopharmacology*, 191, 497-506.
- Barbano, M.F., & Cador, M. (2006) Differential Regulation of the Consummatory, Motivational and Anticipatory Aspects of Feeding Behavior by Dopaminergic and Opioidergic Drugs. *Neuropsychopharmacology*, 31, 1371-1381.
- Becerra, L., Harter, K., Gonzalez, R.G., & Borsook, D. (2006) Functional magnetic resonance imaging measures of the effects of morphine on central nervous system circuitry in opioid-naïve healthy volunteers. *Anesthesia and Analgesia*, 103, 208-216.
- Berridge, K.C. (2000). Measuring hedonic impact in animals and infants: microstructure of affective taste reactivity patterns. Pleasures of the brain. *Neuroscience Biobehavioral Reviews*, 24, 173-198.
- Berridge, K.C., Robinson, T. (2003). The mind of an addicted brain: neural sensitization of wanting versus liking. *Current Directions in Psychological Science*, 4 (3), 71-73.
- Berridge, K.C. (2007). The debate over dopamine's role in reward: the case for incentive salience. *Psychopharmacology*, 191, 391-431.
- Berridge, K.C., & Kringelbach, M.L. (2008). Affective neuroscience of pleasure: reward in humans and animals. Pleasures of the brain. *Psychopharmacology*, 199, 457-480.
- Bordens, K.S. & Abbot, B.B. (2005). *Research design and methods: a process approach*. (6th ed.) New York, NY: McGraw Hill.

- Comer, S., Cooper, Z., Kowalczyk, W., Sullivan, M., Evans, S., Bisaga, A., & Vosburg, S. (2010). Evaluation of potential sex differences in the subjective and analgesic effects of morphine in normal, healthy volunteers. *Psychopharmacology*, 208, 45-55.
- Dai, X., Brendl, C.M., & Ariely, D. (2010). Wanting, liking and preference construction. *Emotion*, 10 (3), 324-334.
- Davis, C., & Carter, J. C. (2009). Compulsive overeating as an addiction disorder. A review of theory and evidence. *Appetite*, 53, 1-8.
- Davis, C., Zai, C., Levitan, R.D., Kaplan, A.S., Carter, J.C., Reid-Westoby, C., Curtis, C., Wight, C., & Kennedy, L.J. (2011). Opiates, overeating and obesity: a psychogenic analysis. *International Journal of Obesity*, 35, 1347-1354.
- Dibiase, R., & Gunnoe, J. (2004). Gender and culture differences in touching behaviour. *Journal of Social Psychology*, 144, 49-62.
- Drugdex, Micromedex Healthcare Series, vol 146, hentet 10.03.2011.
- Ebner, N.C., Riedinger, M., & Lindenberger, U. (2010). FACES-A database of facial expressions in young, middle-aged, and older women and men: Development and validation. *Behavior Research Methods*, 42, 351-362. doi:10.3758/BRM.42.1.351
- Evans, K.R., & Vaccarino, F.J. (1990). Amphetamine- and morphine-induced feeding: evidence for involvement of reward mechanisms. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 14, 9-22.
- Fantim, M., Hosetto, J., & Apfelbaum, M. (1986). An opioid antagonist, naltrexone, reduces preference for sucrose in humans. *American Journal of Physiology- Regulatory, Integrative, and Comparative Physiology*, 251 (1), 91-96.
- Felleskatalogen, 2010.(52 ed.) Oslo: Felleskatalogen AS.
- Finlayson, G., King, N., & Blundell, J.E. (2007a). Liking vs wanting food: importance for human appetite control and weight regulation. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 31, 987-1002.
- Finlayson, G., King, N., & Blundell, J.E. (2007b). Is it possible to dissociate "liking" and "wanting" for foods in humans? a novel experimental procedure. *Physiology & Behavior*, 90, 36-42.
- Finlayson, G. & Dalton, M. (2011). Current progress in the assessment of "liking" vs "wanting" food in human appetite. Response to RC Havermans "You say it's liking, I say it's wanting..." On the difficulty of disentangling food reward in man. *Appetite*, 58 (1), 373 -378.

- Gorwood P (2008) Neurobiological mechanisms of anhedonia. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 3, 291-299.
- Gospic, K., Gunnarsson, T., Fransson, P., Ingvar, M., Lindefors, N., & Petrovic, P. (2008). Emotional perception modulated by an opioid and a cholecystokinin agonist. *Psychopharmacology*, 197, 295-307.
- Grill, H.J., & Norgren, R. (1978). The taste reactivity test. II. Mimetic responses to gustatory stimuli in chronic thalamic and chronic decerebrate rats. *Brain Research*, 143, 281-297.
- Hamilton, D.L. (1968). Personality attributes associated with extreme response style. *Psychological Bulletin*, 69, 192-203.
- Havermans, R.C. (2011a). "You say it's liking, I say it's wanting..." On the difficulty of disentangling food reward in man. *Appetite*, 57, 286-294.
- Havermans, R.C. (2011b). How to tell where "liking" ends and "wanting" begins. *Appetite*, 58, 252-255.
- Hayden, B.Y., Parikh, P.C., Deaner, R.O., & Platt, M.L. (2007). Economic principles motivating social attention in humans. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, 274, 1751-1756.
- Insel T.R. (2003) Is social attachment an addictive disorder? *Physiology & Behavior* 79:351-357.
- Kaada, B., & Torsteinbo, O. (1989). Increase in β -endorphins I connective tissue massage. *General Pharmacology*, 20, 487-489.
- Kelley, A.E., Baldo, B.A., Pratt, W.E., & Will, M.J (2005). Corticostriatal-hypothalamic circuitry and food motivation: integration of energy, action and reward. *Physiology & Behavior*, 86, 773-795.
- Keverne, E.B., Martensz, N.D., & Tuite, B. (1989) Beta-endorphin concentrations in cerebrospinal fluid of monkeys are influenced by grooming relationships. *Psychoneuroendocrinology*, 14, 155-161.
- Kringelbach, M.L., & Berridge, K.C. (2010). The functional neuroanatomy of pleasure and happiness. *Discovery Medicine*, 9 (49), 579-587.
- Laeng, B., Berridge, K.C., & Butter, C.M. (1993). Pleasantness of a sweet taste during hunger and satiety: effects of gender and "sweet tooth". *Appetite*, 21, 247-254.
- Larsen, J.T. & McGraw, A.P. (2011). Further evidence for mixed emotions. *Journal of Personality and Social Psychology*, 100 (6), 1095-1100.

- Leggio, L., Addolorato, G., Cippitelli, A., Jerlhag, E., Kampov-Polevoy, A., & Swift, R.M. (2010). Role of feeding-related pathways in alcohol dependence: a focus on sweet preference, NPY and ghrelin. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 35 (2), 194-202.
- Leknes, S., Berna, C., Ahmad, A., Ni, M., Mhuircheartaigh, O., Olausson, H., & Tracey, I. (2011). Påvirkelse av hedonisk opplevelse og emosjonsregulering av behandling med opiatantagonist (høy-dose naloxon)? In: Nasjonalt seminar for forskere innen rus og avhengighet. Vetre, Norway.
- Loken, L.S., Wessberg, J., Morrison, I., McGlone, F., & Olausson, H. (2009). Coding of pleasant touch by unmyelinated afferents in humans. *Nature Neuroscience*, 12, 547-548.
- Lubman, D.I., Yucel, M., Kettle, J.W.L., Scaffidi, A., MacKenzie, T., Simmons, J.G., & Allen, N.B. (2009). Responsiveness to Drug Cues and Natural Rewards in Opiate Addiction: Associations With Later Heroin Use. *Archives of General Psychiatry*, 66, 205-212.
- Lugo, R.A., & Kern, S.E. (2002). Clinical Pharmacokinetics of Morphine. *Journal of Pain and Palliative Care Pharmacotherapy*, 16, 5-18.
- Machin, J.A., & Dunbar, R.I.M. (2011). The brain opioid theory of social attachment: a review of the evidence. *Behaviour*, 148, 985-1025.
- Mendelson, J.H., Ellingboe, J., Keuhle, J.C., & Mello, N.K. (1978). Effects of naltrexone on mood and neuroendocrine function in normal adult males. *Psychoneuroendocrinology*, 3, 231-236.
- Meyer, M.C., Straughn, A.B., Lo, M.W., Schary, W.L., & Whitney, C.C. (1984). Bioequivalence, dose-proportionality, and pharmacokinetics of naltrexone after oral administration. *Journal of Clinical Psychiatry*, 45, 15-19.
- Morrison, I., Loken, L.S., & Olausson, H. (2010). The skin as a social organ. *Experimental Brain Research*, 204, 305-314.
- Nocjar, C., & Panksepp, J. (2007). Prior morphine experience induces long-term increases in social interest and in appetitive behavior for natural reward. *Behavioural Brain Research*, 181, 191-199.
- Norsk legemiddelhandbok for helsepersonell, 2010. (2010). Oslo: Foreningen for utgivelse av Norsk legemiddelhandbok.
- Olausson, H., Lamaree, Y., Backlund, H., Morin, C., Wallin, B.G., Starck, G., Ekholm, S., Strigo, I., Worsley, K., Vallbo, Å.B., & Bushnell, M.C. (2002). Unmyelinated tactile

- afferents signal touch and project to insular cortex. *Nature Neuroscience*, 5, (9), 900-904.
- Parsons, C.E., Young, K.S., Kumari, N., Stein, A., & Kringelbach, M.L. (2011) The Motivational Salience of Infant Faces Is Similar for Men and Women. *PLoS ONE* 6:e20632.
- Peciña, S. (2008). Opioid reward "liking" and "wanting" in the nucleus accumbens. *Physiology & Behavior*, 94, 675-680.
- Peciña, S., & Berridge, K.C. (2005). Hedonic hot spot in nucleus accumbens shell: where do mu-opioids cause increased hedonic impact of sweetness? *Journal of Neuroscience*, 25 (11), 777-786.
- Pessiglione, M., Seymour, B., Flandin, G., Dolan, R.J., & Frith, C.D. (2006) Dopamine-dependent prediction errors underpin reward-seeking behaviour in humans. *Nature*, 442,1042-1045.
- Rezmovic, E.L., & Rezmovic, V. (1981). A confirmatory factor analysis approach to construct validation. *Educational and Psychological Measurement*, 41, 61-72.
- Ribeiro-Dasilva, M.C., Shinal, R.M., Glover, T., Williams, R.S., Staud, R., Riley, J.L., & Fillingim RB (2011) Evaluation of menstrual cycle effects on morphine and pentazocine analgesia. *Pain*, 152, 614-622.
- Robinson, TE, & Berridge KC (2003) The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Research Reviews*, 18:247-291.
- Salamone, J.D. (2007). Functions of mesolimbic dopamine: changing concepts and shifting paradigms. Editorial. *Psychopharmacology*, 191,389.
- Samuelson, G. (1992). *Drugs of natural origin*. (3 ed.). Stockholm: Swedish Pharmaceutical Press.
- Slater, A., Von der Schulenburg, C., Brown, E., Badenoch, M., Butterworth, G., Parsons, S., & Samuelson, C. (1998). Newborn infants prefer attractive faces. *Infant and Behavioural Development*, 21,351-354.
- Small, D.M., Jones-Gotman, M., & Dagher, A. (2003). Feeding-induced dopamine release in dorsal striatum correlates with meal pleasantness ratings in healthy human volunteers. *Neuroimage*, 19, 1709-1715.
- Smith, K.S., & Berridge, K.C. (2007) Opioid Limbic Circuit for Reward: Interaction between Hedonic Hotspots of Nucleus Accumbens and Ventral Pallidum. *Journal of Neuroscience*, 27, 1594-1605.

- Steele, K., Prokopowicz, G., Magnuson, T., Lidor, A., Kuwabawa, H., Kumar, A., Brasic, J., & Wong, D. (2009). Alterations of central dopamine receptors before and after gastric bypass surgery. *Obesity Surgery*, 20 (3), 369-374.
- Steiner, J.E., Glaser, D., Hawilo, M.E., & Berridge, K.C. (2000). Comparative expression of hedonic impact: affective reactions to taste by human infants and other primates. *Neuroscience & Behavioral Reviews*, 25, 53-74.
- Stice E., Yokum S., Blum K., & Bohon C. (2010). Weight gain is associated with reduced striatal response to palatable food. *Journal of Neuroscience*. 30, 13105–9.
- Taha, S.A., Norsted, E., Lee, L.S., Lang, P.D., Lee, B.S., Woodley, J.D., & Fields, H.I. (2006). Endogenous opioid encode relative taste preference. *European Journal of Neuroscience*, 24 (4), 1220-6.
- Trezza, V., Damsteegt, R., Achterberg, E.J.M., & Vanderschuren, L.J.M.J. (2011) Nucleus Accumbens μ -Opioid Receptors Mediate Social Reward. *The Journal of Neuroscience*, 31, 6362-6370.
- Troisi, A., Frazzetto, G., Carola, V., Di Lorenzo, G., Coviello, M., D'Amato, F.R., Moles, A., Siracusano, A., & Gross, C. (2011) Social hedonic capacity is associated with the A118G polymorphism of the mu-opioid receptor gene (OPRM1) in adult healthy volunteers and psychiatric patients. *Social Neuroscience*, 6, 88-97.
- Volkow, N.D., Wang, G.J., Fowler, J.S. & Telang, F. (2008). Overlapping neuronal circuits in addiction and obesity: evidence of systems pathology. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Science*, 363 (1507), 3191-3120.
- Verebey, K., Volavka, J., Mule, S.J., & Resnick, R.B. (1976) Naltrexone: disposition, metabolism, and effects after acute and chronic dosing. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 20, 315-328.
- Walker, D.J., & Zacny, J.P. (1998). Subjective, psychomotor, and analgesic effects of oral codeine and morphine in healthy volunteers. *Psychopharmacology*, 140, 191-201.
- Wang, G.J., Volkow, N.D., Logan, J., Pappas, N.R., Wong, C.T., Zhu, W., Netusil, N., & Fowler, J.S. (2001). Brain dopamine and obesity. *Lancet*, 357, 354-357.
- Wang, G.J., Volkow, N.D., Thanos, P.K., & Fowler, J.S. (2004). Similarity between obesity and drug addiction as assessed by neurofunctional imaging: a concept review. *Journal of Addictive Diseases*, 23, 39-53.
- Winkielman, P., Berridge, K.C. & Wilbarger, J.L. (2005). Unconscious affective reactions to masked happy versus angry influence consumption behavior and judgments of value. *PSBS*, 31 (1) 121-135.

- Wise, R.A. (2006). Role of brain dopamin in food reward and reinforcement. *Philosophical Transactions of the Royal Society*, 361, 1149-1158.
- Wyvell, C., & Berridge, K.C. (2001). Incentive sensitization by previous amphetamine exposure: Increased cue-triggered "wanting" for sucros reward. *Journal of Neuroscience*, 21 (19), 7831-7840.
- Yeomans, M.R., & Gray, R.W. (1996). Selective effects of naltrexone on food pleasantness and intake. *Physiology & Behavior*, 60, 439-446.
- Zacny, J., & Lichtor, S. (2008). Within-subject comparison of the psychopharmacological profiles of oral oxycodone and oral morphine in non-drug-abusing volunteers. *Psychopharmacology*, 196, 105-116.

APPENDIKS 1

Subjektive effekter

Ved hjelp av databaserte visuelle analoge skalaer skal forsøkspersonene flere ganger under hvert forsøk fyll ut om de opplever seg svært lite til svært mye av følgende:

- 1) Stimulert (energisk)
- 2) Høy (legemiddelhøy)
- 3) Jeg/verden flyter litt
- 4) Sedert (rolig)
- 5) Ør
- 6) Kriblende
- 7) Forvirret
- 8) Full
- 9) Opprømt (svært glad)
- 10) Kvalm
- 11) Svimmel
- 12) Virkelighetsfjern
- 13) Føler meg bra
- 14) Føler meg dårlig
- 15) Har hyggelige tanker
- 16) Har ubehagelige tanker
- 17) Har behagelige kroppslige opplevelser
- 18) Har ubehagelige kroppslige opplevelser
- 19) Tung eller slapp/doven
- 20) Nedtrykt (deprimert)
- 21) Vansker med å konsentrere meg
- 22) Sulten
- 23) Søvnig (døsigt/trett)
- 24) Selvsikker
- 25) Våken/oppmerksom

Opiat adjektiv skala

Ved hjelp av databaserte visuelle analoge skalaer skal forsøkspersonene vurdere på en skala fra 0, ikke i det hele tatt, til 4, ekstremt om de opplever:

- 1) Varm/rød i ansiktet
- 2) Kløe i huden
- 3) Svettende
- 4) Urolig i magen
- 5) Nummen
- 6) Tørr i munnen
- 7) Energetisk/motivert
- 8) Ubekymret
- 9) Hodepine
- 10) Faller i søvne/duppe av
- 11) Behov for å kaste opp

Legemiddeleffekter

For å måle om forsøkspersonene opplever legemiddeleffekt, om de liker effekten og om de føler et ønske om å ta legemiddelet igjen vil de bli bedt om å fylle ut på visuell analog skala:

- 1) Føler legemiddeleffekt

Markerer fra ingen effekt til sterk effekt på en VAS-skala

- 2) Liker/misliker legemiddeleffekten

Markerer misliker sterkt til liker sterkt på en VAS-skala

- 3) Vil ta legemiddelet igjen senere hvis mulig

Markerer helt sikkert til helt sikker ikke på en VAS-skala

APPENDIKS 2

Har du opplevd noe av dette innen 24 timer etter at du tok tablettene?

Maker på linje det som passer for deg

	Svært lite Svært mye
Kløe i huden	<hr/>
Hodepine	<hr/>
Kvalme	<hr/>
Tørr i munnen	<hr/>
Overdreven sulten	<hr/>
Overdrevent tørst	<hr/>
Tung eller slapp/doven	<hr/>

Ør	<hr/>
Forvirret	<hr/>
Nedtrykt (deprimert)	<hr/>
Engstelig	<hr/>
Klønete	<hr/>
Fjern (speced out)	<hr/>
Vansker med å konsentrere meg	<hr/>
Følt meg bra	<hr/>
Følt meg dårlig	<hr/>
Kastet opp	<hr/>

APPENDIKS 3

Medisinsk spørreskjema

Tlf.nr _____

Navn: _____ Alder : _____

Høyde: _____ m Vekt: _____ kg

Har du noen gang blitt diagnostisert med følgende medisinske tilstander?

		JA	NEI
1	Hjerteproblemer inkludert lavt blodtrykk		
2	Lungeproblemer inkludert astma		
3	Nyreproblemer		
4	Leverproblemer		
5	Smertetilstander (nåværende/tidligere) Hvis ja, får du regelmessig behandling. Vær vennlig å oppgi:		
6	Depresjon (tidligere/nåværende)		
7	Andre psykiske lidelser, Hvis ja, vær vennlig å oppgi:		

Tar du for tiden noen medisiner? JA/NEI.

Tar du noen av de følgende legemidlene:

		JA	NEI
1	Legemidler som inneholder morfin eller lignede stoffer som: Dolcontin®, Oksycodone®, OxyContin®, OxyNorm® Paralgin forte®, Pinex forte®, Aporex®, Nobligan®, Tramadol®, Tramagetic®, Temgesic®, Metadon *		
2	Antidepressiva som Fontex®, Cipramil®, Cipralex®, Aurorix®, Meclobemid®		
3	Benzodiazepiner/søvnmedisin/beroligende/angstreduserende legemidler som Valium®, Imovane®, Zopiclone®, Vallergran® Lyrica®		
4	Nozinan®, Trilafon®, Stementil®		
5	P-piller		

Hvis du tar noen av legemidlene nevnt her,

hva er årsaken (hvis du vil svare på det) _____

Hvis bruker p-piller, vennligst oppgi hvilken type _____